

LAVAL MÉDICAL

VOL. 25

N° 2

FÉVRIER 1958

COMMUNICATIONS

CIRCULATION EXTRACORPORELLE ET CARDIOPLÉGIE * †

(Rapport préliminaire)

par

André McCLISH et J.-A. GRAVEL

des Services d'anesthésie et de chirurgie de l'Hôtel-Dieu

HISTORIQUE

Depuis 25 ans environ, la chirurgie thoracique connaît un essor sans précédent, conditionné en grande partie par les progrès de l'anesthésie.

En effet, grâce à l'intubation endotrachéale et à la respiration contrôlée ou assistée (baronarcose), il devint possible d'ouvrir un thorax sans danger, car on pouvait pallier à l'entrée de l'air dans la cavité thoracique qui, par le refoulement du cœur et des poumons, créait le dangereux flottement médiastinal.

Jusque-là intangibles, les viscères thoraciques devenaient accessibles au chirurgien. Ce furent sans contredit les beaux jours de la chirurgie du poumon, du médiastin et de l'œsophage.

* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Québec, le 4 octobre 1957.

† Ce travail effectué au département d'anatomie de la Faculté de médecine, a été partiellement subventionné par un octroi du Conseil national des recherches.

Malgré ces réalisations, le cœur et les gros vaisseaux semblaient garder en respect la main du chirurgien. Bien sûr, il y avait eu quelques tentatives audacieuses au début du siècle.

En 1912, Tuffier tentait de dilater une sténose aortique avec le doigt, à travers la paroi du vaisseau. L'année suivante, Doyen sectionnait un rétrécissement de l'artère pulmonaire à l'aide d'un instrument tranchant introduit par le ventricule droit.

Mais ces tentatives isolées et infructueuses furent sans lendemain, car beaucoup trop en avance sur la chirurgie de ce temps.

Ce n'est que vers 1940 que sont vraiment nées les techniques visant à la correction des malformations cardio-vasculaires. En 1939, Gross et Hubbard rapportent la première ligature du canal artériel. Six ans plus tard, en 1945, se font les premières sections de l'isthme aortique sténosé par Crafoord et Nylin, puis par Gross. Vers la même époque, Blalock et Taussig publient leur technique opératoire destinée au traitement chirurgical de la tétralogie de Fallot.

Des malformations juxtacardiaques, on passe au traitement chirurgical de certaines maladies cardiaques acquises. C'est ainsi, qu'à l'aveugle, Baily puis Brock dilatent des sténoses mitrales et pratiquent la commissurotomie.

Alors que la chirurgie cardiaque à cœur fermé (sans contrôle visuel direct), après des progrès aussi enivrants que rapides, semblait parvenue à la limite de ses possibilités, l'idée d'interrompre la circulation à travers les cavités cardiaques en vue d'un acte chirurgical plus précis, trouvait dans l'esprit des chercheurs un regain d'actualité.

Cette idée avait été retardée par l'absence de mesures efficaces pour obvier aux conséquences du clampage des gros vaisseaux. En effet, pour écarter tout dommage cérébral, les limites du clampage, à température ordinaire et sans aucune autre manœuvre, ne sont que de quelques minutes : trois à quatre minutes pour Bailey ; une minute trente pour Swan et Zeavin. La marge de sécurité est donc nettement insuffisante pour permettre, dans des conditions sereines, l'exécution d'un acte chirurgical intracardiaque. Au-delà de ce délai, on observe l'apparition rapide de signes d'anoxie cérébrale (mydriase, abolition des réflexes, exorbitation oculaire, lésions irréversibles au cerveau) et cardiaque

(cyanose progressive du myocarde, bradycardie croissante et, finalement, fibrillation ventriculaire).

Prolonger la durée du clampage, parer aux effets de l'anoxie, telles furent les deux composantes du problème expérimental. Les chercheurs du monde entier s'acharnèrent à le résoudre. De leurs travaux, émergèrent bientôt deux solutions intéressantes : l'hypothermie et la circulation extracorporelle.

— L'hypothermie, par moyens physiques ou pharmacodynamiques provoque une réduction du métabolisme cellulaire et, partant, une diminution de la consommation d'oxygène ; elle autorise, sans trop craindre les stigmates de l'anoxie, une prolongation du temps de clampage jusqu'à dix et même quinze minutes.

— Plus séduisante encore que l'hypothermie, la circulation extracorporelle, en établissant un *shunt* entre les veines caves et l'aorte et en assurant artificiellement les fonctions du cœur et du poumon, permet une exclusion cardiaque d'au moins 45 minutes et cela sans grand danger.

Si l'hypothermie a l'avantage de lutter contre l'anoxie, elle a l'inconvénient de fournir au chirurgien un délai encore trop limité pour autoriser la réfection de certaines malformations intracardiaques, sans compter qu'elle augmente de beaucoup le danger de la fibrillation. C'est pourquoi la plupart des chercheurs ont finalement orienté leurs recherches vers la circulation extracorporelle comme la seule voie d'avenir en chirurgie cardiaque.

CIRCULATION EXTRACORPORELLE

La circulation extracorporelle vise à l'obtention d'une vacuité cardiaque totale, maintenue assez longtemps et comportant le moins de risques possibles en vue de parfaire tout type d'intervention endocardiaque. Théoriquement, cet assèchement complet est facile à provoquer par l'aspiration du sang veineux au cœur droit puis son passage à travers un oxygénateur et son éjection, à l'aide d'une pompe, dans la grande circulation, technique qui assure l'irrigation du système corona-rien. Pratiquement, sa réalisation pose des problèmes techniques et biologiques très ardues, que seules l'ingéniosité et la ténacité des cher-

cheurs, servies par des progrès récents dans les sciences biologiques et chimiques, parviendront à résoudre.

C'est à Gibbon que revient le mérite d'en être le pionnier. Dès 1937, dix ans avant les autres, il réalisait la dérivation extracorporelle totale et obtenait la survie d'un animal, un chat. A ce mérite s'en ajoute un autre, celui d'en avoir poussé le perfectionnement à un point tel qu'elle soit appliquée, depuis trois ans déjà, à la chirurgie cardiaque humaine avec des conditions biologiques et hémodynamiques insurpassées.

Jusqu'à ce jour, plusieurs appareils de cœur-poumon artificiel ont été proposés. D'après leur principe physiologique, ils se divisent en deux groupes :

a) Ceux qui cherchent à respecter le débit cardiaque de base ($170 \text{ cm}^3/\text{min}/\text{kg}$) dont l'appareil de Gibbon est le prototype ;

b) Ceux qui utilisent un concept nouveau en physiologie, le débit azygos dont le système pompe-oxygénateur de Lillehei-DeWall en est le modèle le plus authentique.

C'est depuis le début du mois d'octobre 1956 que nous poursuivons des recherches sur la circulation extracorporelle dans le laboratoire du département d'anatomie de l'université Laval. Cette nouvelle orientation de nos travaux est la suite logique à nos expériences antérieures sur l'hypothermie, associée ou non à l'arrêt cardiaque provoqué.

L'appareil dont nous nous servons depuis tout près d'un an est celui de Lillehei-DeWall. Notre choix s'explique par le coût modique de l'appareil, par son maniement simple et facile, par les résultats éclatants obtenus tant sur le plan expérimental qu'en clinique humaine.

Avant de traiter de la circulation extracorporelle, à laquelle nous avons adjoint comme mesure complémentaire la cardioplégie (arrêt cardiaque provoqué), nous dirons un mot du système pompe-oxygénateur de Lillehei-DeWall.

I. Système pompe-oxygénateur de Lillehei-DeWall

Ce système pompe-oxygénateur, mis au point par l'école de Minneapolis, est l'aboutissant de nombreux travaux entrepris depuis 1952.

Étudions-en brièvement les notions de base, les différents constituants et les conditions expérimentales.

PRINCIPES :

Le cœur-poumon artificiel de Lillehei-DeWall repose sur cette notion fondamentale, d'acquisition assez récente en physiologie, que le débit sanguin minimum compatible avec la survie est de beaucoup inférieur au débit cardiaque de base.

Ce concept de débit sanguin minimum, prôné en 1952 par Andreason et Watson, puis approfondi en 1953-1954 par Cohen et Lillehei, porte le nom de débit azygos, lequel se définit : la quantité de sang en cm^3 par minute et par kg de poids ramené exclusivement par la veine azygos au cœur droit après clampage des veines caves supérieure et inférieure.

Ce débit azygos, qui est de 8 à 14 $\text{cm}^3/\text{min}/\text{kg}$ (contre un débit cardiaque de base de 170 $\text{cm}^3/\text{min}/\text{kg}$), peut être maintenu au-delà de quarante minutes avec une survie d'environ 84 pour cent. Il a cependant l'inconvénient de laisser s'installer une asphyxie progressive des tissus, se traduisant au myocarde par une tendance à la fibrillation.

Poussant plus loin leurs investigations, Cohen et Lillehei parvinrent à déterminer une nouvelle notion, celle du débit minimum compatible avec une cardiectomie. Après des expériences précises, il fut situé autour de 35 $\text{cm}^3/\text{min}/\text{kg}$, soit trois fois et demie le débit azygos. L'avantage de cette nouvelle notion c'est que la fibrillation ventriculaire, moins fréquente, est presque toujours réversible.

Une fois prouvé qu'il était possible de faire circuler une quantité de sang de beaucoup inférieure au débit cardiaque de base, ce qui était beaucoup plus maniable et simplifiait la question des donneurs, il ne restait plus, pour réaliser une circulation extracorporelle, qu'à résoudre deux problèmes : celui de la circulation de ce sang, et celui de son oxygénation.

Le premier fut facilement élucidé : on fit appel à une pompe déjà utilisée dans l'industrie : la pompe à doigts métalliques. Le second, plus épineux, fut l'objet de solutions variées : circulation croisée, utilisation d'un poumon de chien ou d'une partie du poumon du sujet opéré, utilisation d'un grand réservoir de sang préalablement artérialisé et, enfin, l'oxygénateur de DeWall.

Ces oxygénateur en plastique de DeWall a supplanté tous les autres par sa simplicité, son efficacité et sa sûreté. Il est l'œuvre d'un jeune résident de Minneapolis qui, tirant profit des derniers progrès réalisés dans le domaine des matières plastiques et des silicones, put utiliser le principe « du moussage du sang suivi du débullage » sans craindre la persistance de bulles, ni l'altération des éléments figurés.

ORGANES DE L'APPAREIL :

Des principes, passons maintenant à l'examen des différentes parties de l'appareil de Lillehei-DeWall qui sont : a) la pompe ; b) l'oxygénateur ; c) les circuits artériel et veineux ; d) les cathéters et les connexions ; et, e) le sang de charge.

a) Pompe :

Connue dans le commerce sous le nom de pompe à doigts métalliques (*finger pump* ou *sigma motor pump*) elle est utilisée en industrie depuis plusieurs années.

Véritable cœur mécanique, elle est constituée de deux éléments identiques, symétriquement disposés, agissant individuellement sur le circuit artériel et le circuit veineux (figures 1 et 2). Chaque élément présente les parties suivantes :

— *une cage*, de forme rectangulaire, composée de deux parties semblables articulées à leur base. Sur deux de ses faces, et diamétralement opposés, sont ménagés trois orifices, de diamètre différents, destinés à livrer passage à des tubes de gomme ;

— *des contre-plaques* doublant la partie interne de chaque demi-cage, et éloignées de celle-ci par des ressorts. La distance qui sépare la contre-plaque des doigts métalliques est réglable par quatre vis micrométriques extérieures, ce qui permet de varier le degré d'écrasement des tubes ;

— *des doigts d'acier* : au nombre de douze, ils sont animés d'un mouvement ondulatoire ; ils constituent les éléments moteurs responsables de la systole mécanique ;

— *un variateur de vitesse* nécessaire à l'obtention du débit désiré.

C'est une pompe aspirante et foulante qui engendre un flot discontinu, saccadé. Un moteur électrique de deux tiers de c.v., monophasé,

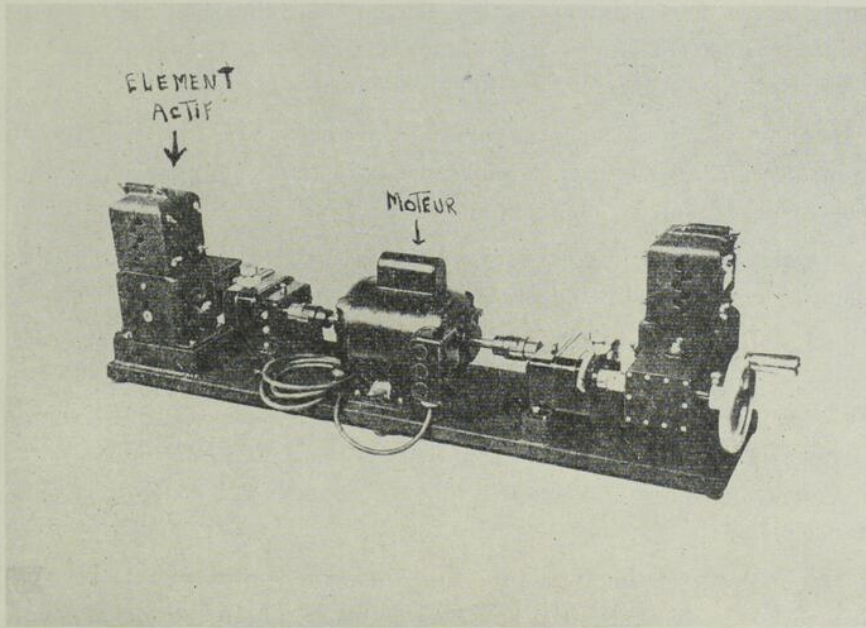


Figure 1. — Vue d'ensemble de la pompe à doigts métalliques.

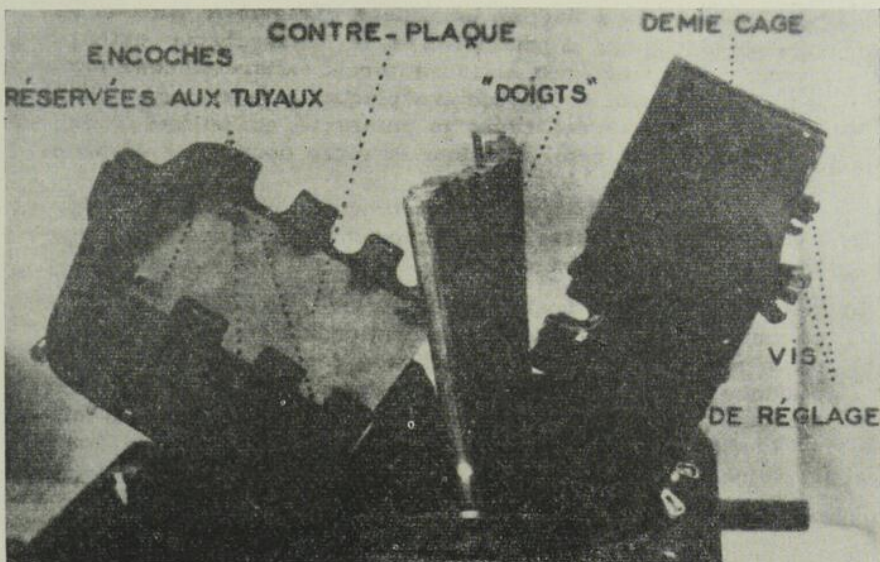


Figure 2. — Parties composantes d'un élément actif.

entraîne les deux éléments actifs. Deux manivelles facilement adaptables, permettent en cas de panne électrique ou de trouble mécanique d'entretenir manuellement son fonctionnement.

Assurer la suppléance mécanique du cœur d'une part, exercer un contrôle constant sur le flux sanguin tant artériel que veineux d'autre part, voilà le double rôle de la pompe.

Ce contrôle sur le flux sanguin s'exerce par le débit dont la qualité principale doit être la stabilité.

Le débit est influencé par plusieurs facteurs : le diamètre des tuyaux, la résistance du circuit et surtout la vitesse de la pompe. En théorie, dans des conditions ordinaires, la pompe à doigt métallique permet un débit variant entre cinquante et deux mille cm^3/min . Pratiquement, la limite supérieure est loin d'être atteinte à cause de la résistance même du système.

L'importance de la stabilité du débit est évidente. Un léger décalage de l'ordre de $25 \text{ cm}^3/\text{min}$ se traduit après 25 minutes (durée moyenne d'une perfusion) par un déficit de 625 cm^3 . D'autre part, il a été démontré que le débit est d'autant plus stable qu'il existe entre la contre-plaque et le doigt métallique le plus rapproché en aucun moment une distance égale à deux fois l'épaisseur de la paroi du tube de gomme utilisé ce qui, autre avantage, entraîne moins d'hémolyse. Pratiquement, cette position idéale est obtenue en installant par le tuyau engagé dans la pompe, un système de vases communicants. Par le jeu des vis de réglage, on recherche cette position à laquelle il n'y a plus d'écoulement, les vases, bien entendu, étant situés à des niveaux différents.

A cet égard, la fidélité de la pompe à doigts métalliques est très satisfaisante.

Si, avec des circuits de basse résistance, cette pompe a une gamme de débits allant de $50 \text{ cm}^3/\text{min}$ à $2\,000 \text{ cm}^3/\text{min}$, il faut cependant reconnaître qu'avec les circuits couramment utilisés, la pompe fournit son meilleur rendement avec des débits de l'ordre de 850 à $900 \text{ cm}^3/\text{min}$. Pour des débits supérieurs, il faut utiliser un autre tube de gomme monté en parallèle, ou augmenter le nombre des doigts de la pompe.

b) Oxygénateur :

Marqué au coin de l'originalité, cet oxygénateur, résultat d'intensives recherches poursuivies depuis 1952 à l'université de Minneapolis, constitue un véritable poumon en plastique (figures 3, 4 et 5). Par ses avantages, il a vite détrôné les autres appareils.

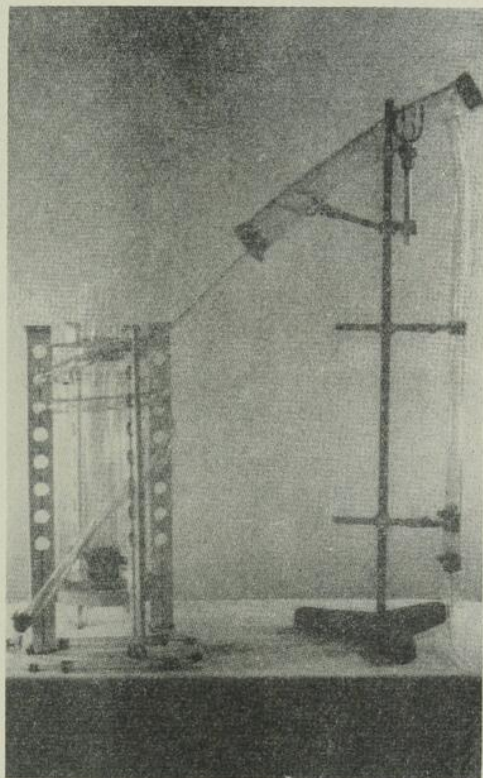


Figure 3. — Modèle original de l'oxygénateur de DeWall.

DESCRIPTION. Le modèle original, fabriqué en chlorure de polyvinyl, matière plastique assez coûteuse, comportait quatre éléments séparés : *a)* un tube vertical : l'oxygénateur proprement dit ; *b)* un tube horizontal et incliné, de gros calibre : le débulleur ; *c)* une spire destinée à l'élimination des dernières bulles ; *d)* un réservoir.

Afin de répandre la pratique et les avantages de la chirurgie cardiaque à ciel ouvert et dans le but de généraliser l'emploi de ce poumon artificiel,

DeWall et ses collaborateurs travaillèrent à la mise au point d'un nouveau modèle, basé sur les mêmes principes, mais plus simple, moins coûteux et tout aussi efficace que le premier. C'est ainsi que fut lancé sur le marché par les Laboratoires Travenol le *Disposable bubble oxygenator*.

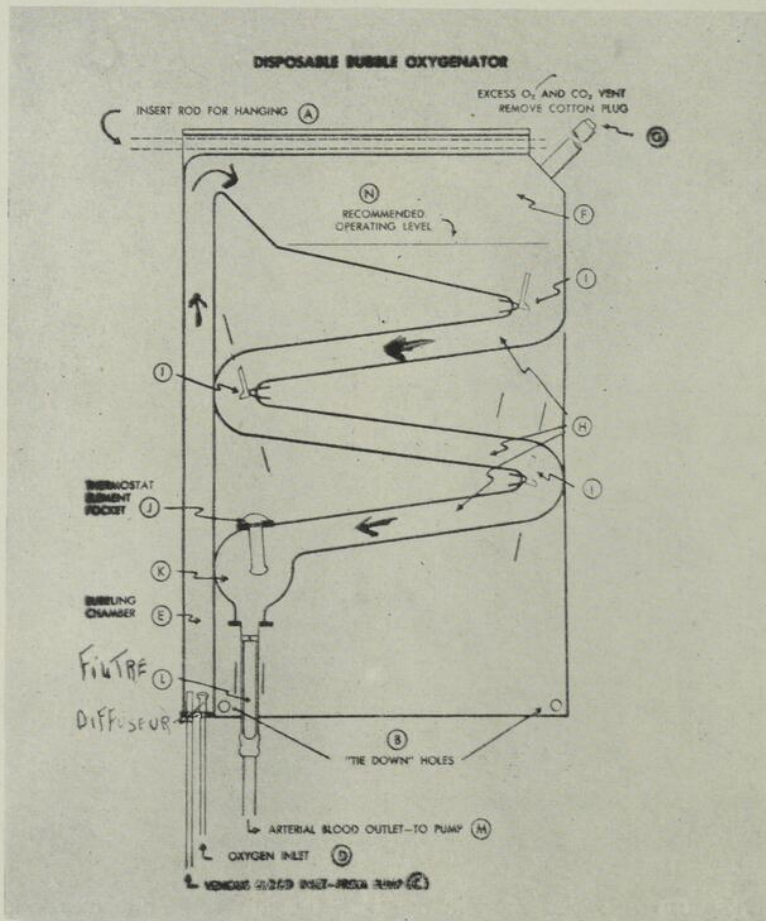


Figure 4. — Diagramme du modèle récent de l'oxygénateur de DeWall.

Le *disposable bubble oxygenator* est composé de deux feuilles transparentes (36 × 24 pouces) de polyvinyl, appliquées l'une sur l'autre. Les différentes parties de l'oxygénateur sont dessinées et constituées par simple soudure linéaire à la chaleur de ces deux feuilles. Ainsi donc, en

un dispositif unique et très malléable se trouvent réunis les divers éléments du modèle initial, à peu de variantes près : *a*) un tube vertical, l'oxygénateur proprement dit, muni à sa partie inférieure d'un diffuseur d'oxygène et d'une double voie d'accès pour le sang veineux ; *b*) une

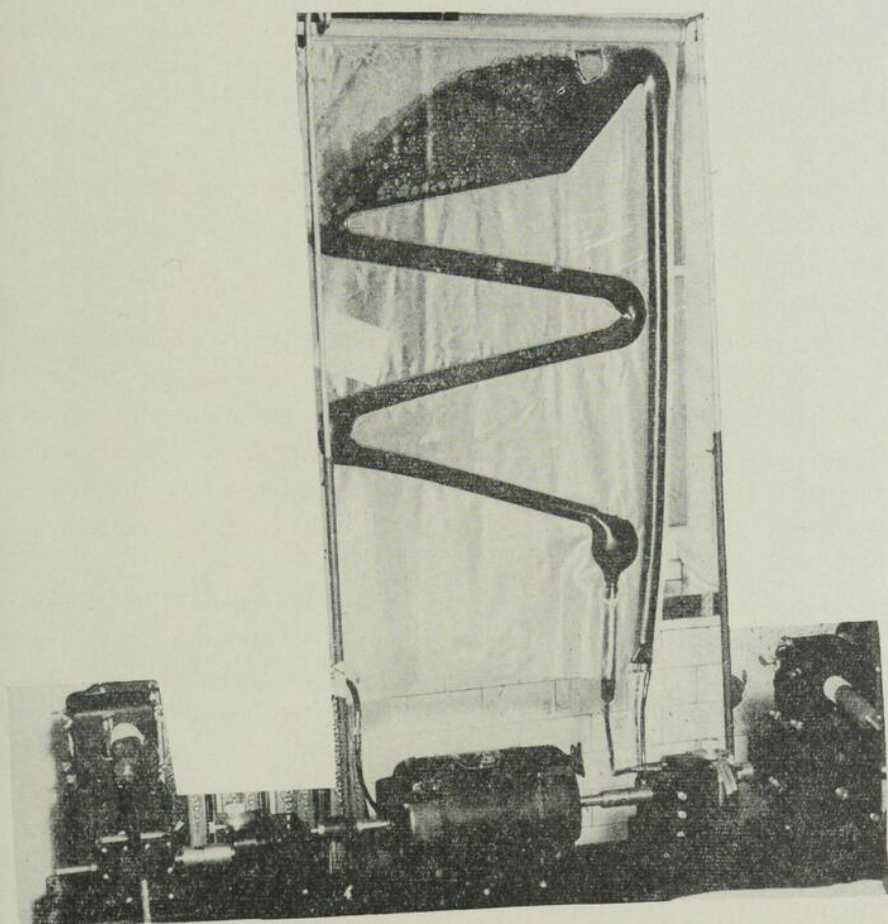


Figure 5. — Vue d'ensemble du cœur-poumon artificiel de Lillehei-DeWall.

chambre supérieure, vaste, enduite d'antimousse, faisant office de débulleur et de réservoir et portant à sa partie la plus haute, un orifice de sortie pour les gaz (O^2 et CO^2) ; *c*) un conduit incliné, sinueux (en marche d'escalier) remplaçant la spire et affecté à l'élimination des bulles non

éclatées ; d) un filtre de saran, en doigt de gant (monofilament) auquel fait suite une voie de sortie pour le sang artériel.

Trois lampes à infrarouges braquées sur la partie inférieure du *disposable bubble oxygenator* servent de système chauffant. Le degré de température est indiqué par un thermomètre ou réglé automatiquement par un thermostat, placé dans une petite pochette à même l'oxygénateur (40°C. ou 104°F.). Le tout peut être suspendu à un support rigide ou à un dynamomètre. Le *disposable bubble oxygenator* est venu prêt à servir : il est stérile et enduit d'antimousse.

FONCTIONNEMENT. L'oxygénateur de DeWall permet une hématoxémie artificielle par moussage et débullage du sang. En outre, il intervient dans l'équilibre de la volémie. De là son triple rôle : 1° oxygénation ; 2° débullage ; 3° contrôle de la volémie.

Oxygénation. Au niveau du segment inférieur de la colonne montante de l'oxygénateur, l'oxygène préalablement humidifié est, par passage dans le diffuseur, dispersé sous forme de bulles minuscules qui, en se mélangeant au sang veineux, créent une véritable mousse sanguine. Comme la surface de contact entre le sang et le gaz est très importante, il s'ensuit que le phénomène d'oxygénation du sang est grandement favorisé.

De plus, il existe un rapport entre le débit d'oxygène et le débit du sang qui permet d'obtenir une oxygénation satisfaisante sans avoir les ennuis d'un excès de mousse ou d'un taux d'hémolyse élevé. Ce rapport implique un courant d'oxygène deux fois et demie à trois fois et demie plus fort que le courant sanguin.

Un autre élément à retenir, c'est que l'oxygène a une action entraînante sur la phase liquide. Il suffit d'arrêter en même temps le courant d'oxygène et le flot sanguin pour constater que le conduit vertical de l'oxygénateur ne contient du sang que dans sa partie basse sur une hauteur de 125cm³ environ alors que sa capacité est de 500 cm³.

Débullage. Au moussage du sang font suite le débullage et l'échappement des gaz. Le sang devenu spumeux se déverse à la partie haute de la colonne montante dans la chambre de débullage, enduite d'une substance antimousse à base de silicone. Le silicone a comme propriété d'abaisser la tension superficielle des bulles et de les faire éclater. Les

gaz en excès (CO^2 et O^2) peuvent alors s'échapper, et c'est un sang dépourvu de bulles qui s'écoule dans le reste de l'appareil par simple gravité et sous une pression égale à la pression atmosphérique empêchant par là la dissolution de gaz susceptibles de se libérer ultérieurement sous forme d'embolies gazeuses.

Contrôle de la volémie. Par la stabilité ou les variations du niveau sanguin du poumon artificiel pendant les séances de circulation extracorporelle, on peut préjuger de l'équilibre des masses sanguines intracorporelles et extracorporelles. Il existe une autre façon plus précise d'évaluer les perturbations de la volémie, c'est la pesée, à l'aide d'un dynamomètre ou d'une balance ordinaire de l'oxygénateur et de l'animal opéré, au début et à la fin de la perfusion.

Réchauffement du sang. Le principe même de l'appareil (le barbotage) implique une forte déperdition de chaleur. Son réchauffement s'impose donc. Il est obtenu dans le cas du *disposable bubble oxygenator* par le dégagement de chaleur de trois lampes à infrarouges, de 150 watts chacune, placées de 12 à 18 pouces du segment inférieur de l'oxygénateur et dirigées sur la partie basse de la spire. A l'aide d'un thermostat ou d'un thermomètre, la température est maintenue à 40°C . Malgré cela, la température rectale de l'animal baisse de deux degrés centigrade en moyenne.

Théoriquement, le *disposable bubble oxygenator* est capable d'oxygéner de façon satisfaisante un flot sanguin de $1\,500\text{ cm}^3/\text{min}$ avec un débit d'oxygène variant de 2,5 à 5,0 litres. En pratique, pour les raisons citées plus haut, l'appareil fournit son meilleur rendement pour des débits sanguins inférieurs à $1\,000\text{ cm}^3/\text{min}$ avec un courant d' O^2 de trois litres. Au total, cet oxygénateur a un rendement suffisant : bon pouvoir oxygénant (saturation d'hémoglobine supérieur à 96 pour cent) et bonne élimination du CO^2 .

Après un essai expérimental prolongé, le *disposable bubble oxygenator* fut utilisé chez l'homme. Trois patients furent opérés avec succès. Le pourcentage de saturation d'hémoglobine de 98 à 100 pour cent. Un seul patient décéda ultérieurement de sa maladie.

c) Les circuits :

Les circuits artériel et veineux (figure 6) sont les vaisseaux de la circulation extracorporelle. Ils constituent un espace mort considé-

nable qu'il y a intérêt à réduire le plus possible afin de restreindre les besoins en sang et la déperdition de chaleur.

Le circuit artériel, rempli de sang artérialisé, s'étend de l'oxygénateur à la canule carotidienne. Schématiquement, il comprend les éléments suivants : un filtre, un tube afférent en plastique, un tube de gomme passant sous les doigts de la pompe, un tube efférent en plastique, la canule carotidienne.

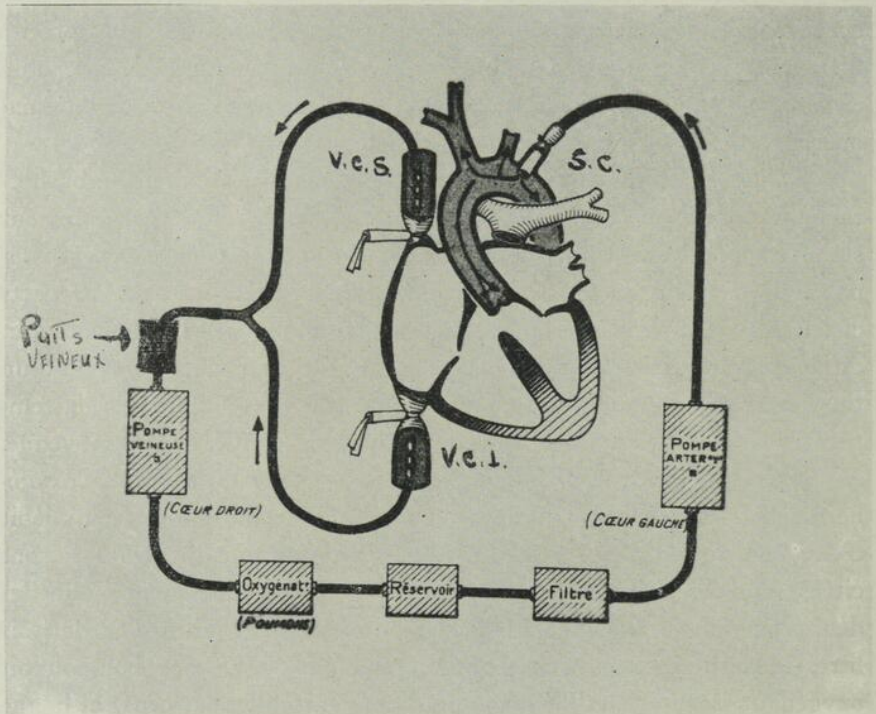


Figure 6. — Schéma d'ensemble d'une circulation extracorporelle totale.

Le circuit veineux, plus étendu que l'artériel, draine le sang prélevé aux deux veines caves dans le puits veineux, d'où il est ensuite aspiré et refoulé dans l'oxygénateur. Il est constitué des parties suivantes : deux cathéters caves reliés par un raccord en Y, un tube en plastique, le puits veineux, un tube afférent en plastique, un tuyau de gomme engagé dans la pompe, un tube efférent en plastique, la colonne montante de l'oxygénateur.

PUITS VEINEUX. Tout comme l'oxygénéateur, le puits veineux a un cachet d'originalité.

C'est un tube vertical, de dimensions et de capacité variables, en matière plastique transparente (chlorure de polyvinyl), dont chaque extrémité est obstruée par un bouchon de caoutchouc. Le bouchon inférieur est percé d'un orifice qui livre passage, à frottement dur, à un tuyau de plastique afférent reliant le puits à la pompe veineuse. Le bouchon supérieur est perforé à deux endroits : l'un des trous établit une communication avec l'extérieur, destinée à l'équilibration des pressions interne et externe ; l'autre traversé par un tube efférent, toujours en chlorure de polyvinyl, plonge jusqu'au quart inférieur du puits, et unit les cathéters des veines caves au puits.

Ce tube, dont la capacité est de l'ordre de 600 cm^3 est gradué aux 100 cm^3 et maintenu en position verticale par un support métallique.

Dans les débuts de la circulation extracorporelle, la pompe veineuse dont l'action aspirante s'exerçait directement sur les cathéters des veines caves, ne parvenait pas, dans certains cas (les gros débits surtout) à assurer un retour sanguin convenable en dépit d'une augmentation de la vitesse de la pompe. C'est que les veines caves, à cause de la minceur de leurs parois, sous l'effet de la pression négative développée par la pompe, se collaient sur les canules dont elles obstruaient les orifices, empêchant un drainage suffisant du retour veineux vers l'oxygénéateur. Avec l'utilisation du puits, cet ennui est disparu.

C'est sur le principe du siphon que repose surtout le remplissage du puits veineux. Ce dernier étant situé à 1,5 ou 2,5 pieds plus bas que la table d'opération, il se produit, une fois la tubulure remplie, un véritable effet siphon qui assure de façon efficace le retour veineux. Du puits, le sang est aspiré par la pompe et propulsé dans l'oxygénéateur.

d) Connections et cathéters :

Comme la circulation extracorporelle implique l'emploi de tubes de diamètres différents, les raccords sont rendus nécessaires. Il y a deux types de connections : a) les raccords dégressifs unissant des tuyaux de calibres différents ; b) des raccords en Y pour tubes identiques ou de diamètres variés. Les raccords, seules parties métalliques des circuits,

sont en acier inoxydable possédant deux qualités essentielles ; la dégressivité et un polissage parfait de leurs parois internes.

Les canules constituent les extrémités du circuit. Par elles, le sang est prélevé dans les veines caves et injecté dans la carotide. Elles sont en matière plastique transparente et facilement stérilisables. La canule artérielle est taillée en biseau. Quant aux sondes veineuses, celle qui est destinée à la veine cave supérieure a l'extrémité mousse, largement perforée, avec un bon orifice latéral ; l'autre, introduite dans la veine cave inférieure, a également une extrémité mousse et perforée avec trois trous latéraux.

Les cathéters sont les éléments les plus rétrécis du circuit. Ils conditionnent en grande partie la résistance de ce dernier, « laquelle est proportionnelle à la longueur et inversement proportionnelle à la quatrième puissance du diamètre ». Aussi, faut-il les choisir aussi courts que possible et aussi gros que possible.

e) Le sang de charge de l'appareil :

Le sang de charge, considéré comme un élément du matériel, joue un rôle important en circulation extracorporelle. Il doit répondre à certaines conditions pour éviter des insuccès. Étudions son choix, son mode de prélèvement ainsi que son rôle.

a) CHOIX. Le choix du sang de charge de l'appareil repose sur trois exigences : 1° il doit être compatible avec celui du sang du receveur ; 2° il doit être artérialisé ; 3° il doit être prélevé juste avant le début de la circulation extracorporelle.

Compatibilité avec le sujet perfusé. Bien qu'évidente en pratique humaine, la compatibilité du sang de charge avec celui du chien perfusé, est discutée en expérimentation animale. Niés par les uns, les groupes sanguins sont au nombre de deux pour les autres. Sur 70 chiens entrecroisés, Lenfant a relevé 1,2 pour cent d'incompatibilités. A cause de la faiblesse de ce pourcentage, la recherche systématique des incompatibilités sanguines chez le chien a été abandonnée. Jusqu'à maintenant nous avons été, pour notre part, confrontés avec deux cas d'incompatibilité sanguine confirmée.

Artérialisation. Durant les premières minutes de la circulation extracorporelle, le chien ne recevra que le sang de l'appareil. Aussi ce

dernier doit-il avoir une haute teneur en oxyhémoglobine pour éloigner le risque d'anoxie. A cette fin, le sang de charge est d'abord prélevé sur un animal hyperventilé avec de l'oxygène pur, puis passé une fois dans l'oxygénateur.

Prélèvement juste avant le début de la circulation extracorporelle. La raison, c'est que la conservation influe beaucoup sur la qualité du sang. Les modifications des éléments figurés et les variations du pH en témoignent.

Les hématies subissent des altérations morphologiques accentuées par la durée de la conservation, le volume du sang conservé et le degré de température. La température, si elle est quelque peu élevée, entretient le métabolisme des globules rouges avec, comme conséquence, une désaturation de l'hémoglobine et une chute du pH.

Les plaquettes, dont le rôle dans le phénomène de la circulation sanguine est très important, connaissent une chute de 53 pour cent après une conservation de trois heures à 37°C. Ils sont l'objet d'une agglutination, puis d'une lyse véritable, favorisées par les phénomènes de contact et par l'action chimique des ferments protéolytiques provenant de la destruction des leucocytes.

La chute du pH dépend de la durée de la conservation mais surtout du degré de température. Même prélevé, le sang reste un tissu vivant dont le métabolisme est conditionné par la température. Plus celle-ci est élevée, plus le métabolisme est actif. Il en résulte une baisse dans la teneur en oxygène du sang ainsi qu'une libération des substances acides (acide lactique) amenant une chute du pH.

De là les avantages à collecter le sang de charge dans les minutes précédant la circulation extracorporelle.

b) **PRÉLÈVEMENT.** Rien de plus simple que la technique de la saignée. Deux points méritent qu'on s'y arrête : le mode d'anesthésie et la préparation spéciale des flacons.

Mode d'anesthésie. Le procédé de choix enseigné par DeWail est la curarisation massive associée à une anesthésie locale. Aucune prémédication préalable ; aucun emploi de barbituriques.

Les barbituriques sont unanimement rejetés à cause de leur effet dépresseur sur le myocarde et le centre respiratoire. En outre, leur

action est liée à leur présence dans le sang circulant, à un taux très variable. Aussi, l'apport d'une dose supplémentaire de barbituriques par la masse du sang de charge approfondit-elle la narcose au début de la perfusion et cela non sans conséquences.

Par contre, le curare semble rapidement fixé par des tissus et disparaît presque instantanément de la circulation du donneur à condition qu'il n'y ait pas de surdosage. D'où son avantage sur les sédatifs. Le curare préféré est l'anectine qui est administrée à raison de 5 à 20 mg. Dès qu'il est paralysé, le chien est intubé et relié à un respirateur mécanique alimenté par de l'oxygène pur.

Comme le curare est dépourvu de propriété analgésique, la dénudation de l'artère fémorale pour le prélèvement se fait sous anesthésie locale.

Préparation des flacons de prélèvement. Le sang ne peut être prélevé dans n'importe quel flacon. Les bouteilles en verre, à moins d'être silico-nisées à l'intérieur, doivent être systématiquement écartées, car en plus d'accélérer l'hémolyse des hématies, elles provoquent une chute des plaquettes donnant lieu à des hémorragies incoercibles dans les suites opératoires. C'est du reste les raisons pour lesquelles le verre a été éliminé du système pompe-oxygénateur.

Le silico-nage des flacons, suivant une technique parfaite, vient parer à cette éventualité. En outre, chaque bouteille de 500 cm³ doit contenir une solution anticoagulante constituée de 18 mg d'héparine et de 20 cm³ de soluté physiologique. Après le prélèvement, le sang est passé dans l'oxygenateur.

Pour la saignée, on sacrifie un gros chien (70 kg en moyenne) duquel on soutire 2 000 cm³ environ, dont le quart est réservé pour la compensation sanguine postopératoire.

Le sang de charge dont le prélèvement demande beaucoup de précautions, remplit les rôles suivants : 1° remplissage de l'oxygenateur ; 2° remplissage complet du circuit artériel juste avant sa jonction avec la sonde carotidienne ; 3° prévention de la spoliation de l'animal opéré pendant le délai nécessaire à la réplétion du circuit veineux ; 4° élément de sécurité très appréciable : il fournit un délai de une minute et demie environ en cas de difficulté opératoire ou d'accident technique du côté veineux.

PROBLÈME EXPÉRIMENTAL :

La pratique de la circulation extracorporelle s'entoure de conditions biologiques particulières. Deux d'entre elles appellent quelques remarques : l'une est une condition indispensable, c'est l'incoagulabilité sanguine absolue ; l'autre, une conséquence inévitable, c'est l'hémolyse.

a) *Incoagulabilité sanguine absolue :*

L'incoagulabilité sanguine est une nécessité impérieuse en circulation extracorporelle. Le problème se réduit au choix de l'anticoagulant, à sa posologie et à son antidote.

L'anticoagulant de choix est l'héparine. D'efficacité certaine, elle ne déclenche aucune réaction secondaire aux doses habituelles (avec le citrate, on obtient une hémodilution et une diminution de la viscosité sanguine). De plus, elle est facilement neutralisée par un antidote d'action rapide, le sulfate de protamine.

L'efficacité des solutions de citrate est indéniable, mais leur emploi est condamné en matière de chirurgie cardiaque à cause de l'effet toxique de l'ion citrique sur le cœur qu'il peut arrêter en diastole par fixation du calcium.

La posologie de l'héparine a été longtemps l'objet de discussion. Le procédé le plus employé actuellement est le suivant : le sang est collecté dans des flacons siliconisés de 500 cm³ contenant 18 mg d'héparine et 20 cm³ de soluté physiologique ; quant à l'animal opéré, il est héparinisé juste avant l'introduction des sondes vasculaires à raison de 1,5 mg/kg. Avec de telles doses, on n'a rapporté aucun phénomène hémorragique incontrôlable, bien qu'on ait souvent constaté de fines particules de fibrine dans les mailles du filtre.

L'action de l'héparine peut être facilement neutralisée par le sulfate de protamine. Un point important, c'est que la préparation du sulfate de protamine doit être de même marque que l'héparine et de concentration identique parce qu'ils sont standardisés l'un contre l'autre par le fabricant. La dose est de une fois et demie celle de l'héparine : 2,25 mg pour 1,5 mg d'héparine. L'injection de fortes doses de sulfate de protamine, surtout si elle est poussée rapidement, peut être parfois suivie de chutes tensionnelles à cause de sa purification imparfaite.

b) *Hémolyse :*

Toute séance de circulation extracorporelle s'accompagne d'un phénomène hémolytique inévitable, plus ou moins important, dont la nature, les causes, et les conséquences méritent des commentaires.

L'hémolyse est une destruction des globules rouges avec passage de l'hémoglobine dans le plasma.

Il y a deux sortes d'hémolyse : 1° l'hémolyse biologique, conséquence d'incompatibilités sanguines ; c'est la plus dangereuse à cause des lésions irréversibles qu'elle détermine au rein ; elle est heureusement rare chez le chien ; 2° l'hémolyse mécanique, témoin de l'agression du système pompe-oxygénateur à l'égard des hématies : c'est la plus commune et la moins néfaste.

Le degré d'hémolyse s'évalue par le dosage de l'hémoglobine plasmatique.

A un degré variable, chaque partie du cœur-poumon artificiel est hémolysante pour le sang. La cause principale réside dans un changement du régime d'écoulement. Linéaire dans les conduits, il devient tourbillonnaire sous les doigts de la pompe, dans la colonne montante de l'oxygénateur ainsi que dans le circuit auxiliaire affecté à récupérer le sang du sinus coronarien.

Plusieurs moyens peuvent être mis en œuvre pour réduire au minimum l'hémolyse mécanique : 1° l'emploi de flacons siliconisés ; 2° la recherche de l'occlusion limite des tubes de gomme lors de la calibration ; 3° le respect du rapport débit O²/débit du sang qui doit être égal à 2,5 à 3,5 ; 4° la réduction du temps de perfusion extracorporelle ; 5° l'arrêt cardiaque, qui évite d'aspirer le retour veineux coronarien (phénomène très hémolysant).

Comparée à l'hémolyse par iso-agglutination, l'hémolyse mécanique est de beaucoup la moins dangereuse ; même s'il s'agit d'un sang étranger, à condition que ce dernier soit du même groupe, l'hémoglobine libérée se comporte exactement comme l'hémoglobine du sujet lui-même.

Tout de même, il faut s'efforcer d'en diminuer le taux, car elle masque une anémie latente, facteur d'anoxie, et elle permet d'éliminer un élément supplémentaire inhérent à la circulation extracorporelle.

II. — *Technique de la circulation extracorporelle associée à la cardioplégie*

Après avoir exposé les principes du cœur-poumon artificiel de Lillehei-DeWall, décrit et apprécié ses différentes parties constituantes et discuté de ses conditions d'opération, il nous reste à décrire la technique de la circulation extracorporelle associée à la cardioplégie, à en discuter et à exposer les résultats que nous avons obtenus.

PROTOCOLE HABITUEL :

Au cours de ces travaux, visant à joindre l'arrêt cardiaque à la technique de la circulation extracorporelle, nous nous sommes astreints à un protocole rigoureux, toujours le même. Il comprend deux phases : l'une technique, le montage de l'appareil ; l'autre chirurgicale, l'acte opératoire lui-même.

a) *Montage de l'appareil :*

C'est un pas important qui ne doit pas être fait à la légère. Il se divise en deux temps : 1° l'assemblage des parties (figure 6) ; 2° l'amorçage du système.

1. ASSEMBLAGE DES PARTIES. Ce temps est réduit de beaucoup depuis l'emploi du *disposable bubble oxygenator* qui se présente comme un dispositif unique contenant toutes les parties de l'ancien modèle.

Après l'avoir suspendu à un support horizontal ou à un dynamomètre, les raccords sont effectués de façon étanche avec le circuit artériel et veineux d'une part et la source d'oxygène d'autre part.

2. AMORÇAGE DU SYSTÈME. Ce deuxième temps comporte quatre opérations : 1° le remplissage du système avec du soluté physiologique ; 2° la recherche de l'occlusion limite des tubes de gomme engagés dans la pompe ; 3° la calibration ; 4° un deuxième remplissage complet avec le sang prélevé.

Le premier remplissage se fait avec du soluté physiologique lequel servira ensuite à la recherche de l'occlusion limite et à la calibration. Un détail à ne point oublier, c'est qu'il faut d'abord effectuer, de façon rétrograde, la réplétion du filtre avec 125 cm³ de soluté afin de chasser les bulles d'air susceptibles de rester emprisonnées à cet endroit. Le reste du liqui-

de est introduit dans l'appareil par l'orifice supérieur destiné à l'issue des gaz.

Une fois le système rempli, il faut rechercher l'écrasement idéal des tubes de gomme tant sous l'angle de l'hémolyse que du rendement stable de la pompe. Pour l'obtenir, il s'agit de constituer avec chaque tuyau de gomme un système de vases communicants, et de rechercher en jouant avec les vis de réglage le degré d'écrasement pour lequel il n'y a plus d'écoulement de liquide.

La calibration consiste, par le jeu du variateur de vitesse, à donner à la pompe artérielle le débit recherché, lequel est calculé d'après le poids de l'animal. Pour ce qui est du débit veineux, variable suivant les circonstances, il est fixé approximativement d'après le débit artériel. La calibration se fait sur des circuits entièrement montés, les cathéters y compris. A cause de la différence de viscosité entre le soluté et le sang, il faut ajouter de 50 à 70 cm³ au débit obtenu avec le soluté.

La calibration terminée, l'oxygénateur vidé de son soluté physiologique, sauf à la partie inférieure correspondant au filtre, le poumon en plastique est chargé avec le sang prélevé. Avec la pompe veineuse, celui-ci est aspiré des flacons de prélèvement et injecté dans la colonne montante de l'oxygénateur où il est oxygéné, puis déversé dans la spire. Au fur et à mesure que celle-ci se remplit, on s'emploie à la tapoter délicatement afin de chasser les bulles résiduelles. Il faut de la patience et de l'entraînement. Puis, le circuit artériel est complètement rempli de sang après la chasse de l'air et du soluté.

Cette dernière opération doit se faire juste avant l'introduction des canules vasculaires.

Le montage de l'appareil est peut-être simple, mais il réclame beaucoup de précautions et la connaissance de certains principes dont l'ignorance se solde par des succès.

b) *Protocole chirurgical :*

Le chien est sans contredit l'animal de choix. Sa conformation anatomique rappelle celle de l'homme et les incompatibilités sanguines sont plutôt rares ; mais il est très sensible à l'anesthésie et à l'apoxie.

Dans nos travaux, nous avons utilisé des chiens métis, de poids variables bien que légers (11,5 à 17,0 kg). Leur âge, difficile à déterminer du reste, ne fut l'objet d'aucune discrémiation.

Le protocole opératoire comprend les points suivants : 1° l'anesthésie ; 2° l'acte chirurgical ; 3° la période de circulation extracorporelle et de cardioplégie ; 4° la période de surveillance postopératoire immédiate.

1. ANESTHÉSIE. Sur ce point, nous avons adopté la technique de Minneapolis. L'animal, maintenu à jeun depuis 24 heures, est fortement prémédiqué par de la morphine et de l'atropine 45 minutes avant le début de l'intervention. La dose totale de morphine est calculée d'après le poids de l'animal (1,5 mg/kg) tandis que celle de l'atropine est fixe (0,6 mg).

L'induction se fait au pentothal en solution de 2,5 pour cent. On injecte en moyenne 10 mg/kg. Une fois le chien intubé, sa respiration est entretenue par un respirateur mécanique à action positive intermittente, branché uniquement sur une source d'oxygène. Au besoin, le maintien de l'anesthésie s'obtient par l'injection fractionnée de pentothal dans le tube de perfusion intraveineuse ou dans la chambre supérieure de l'oxygénateur en période de circulation extracorporelle.

2. ACTE CHIRURGICAL. Dès que l'animal est sous narcose, il est placé en décubitus latéral gauche sur la table d'opération à laquelle il est bien fixé. Le garçon de laboratoire procède au rasage, puis à la désinfection de l'hémothorax et de la région cervicale. On introduit une sonde thermo-électrique dans le rectum et la canule d'un manomètre artériel dans la fémorale.

On dissèque d'abord le cou et fixe temporairement la carotide sur des fils lâches. Elle ne sera canulée qu'après l'ouverture du thorax, une fois l'héparine injectée (réduction du saignement).

Puis, c'est la thoracotomie au quatrième ou au cinquième espace intercostal et l'hémostase soignée dans la paroi thoracique, obtenue parfois par la pose d'un surjet sur son pourtour.

Aussitôt le thorax ouvert, l'azygos est localisée et ligaturée. Après une incision large, les deux lèvres du péricarde sont amarrées par des fils

tendus aux berges de la thoracotomie. Successivement, les veines caves sont chargées sur des lacs.

Puis, c'est l'injection d'héparine. Environ deux minutes après, on introduit les sondes vasculaires. La mise en place du cathéter artériel ne présente pas de difficulté. Quant à l'introduction des sondes veineuses, elle se fait par voie transauriculaire. Les cathéters sont poussés dans les veines caves à l'aveugle en s'aidant du palper et fixés en place par des points en bourse. Les raccords sont effectués avec les circuits artériels et veineux : tout est prêt pour la circulation extracorporelle.

3. PÉRIODE DE CIRCULATION EXTRACORPORELLE ET D'ARRÊT CARDIAQUE. La mise en branle du système pompe-oxygénéateur de Lillehei-DeWall implique l'exécution de plusieurs temps dont voici la séquence : mise en marche du moteur ; arrêt ou diminution du respirateur mécanique ; contrôle visuel de la réplétion du circuit veineux, du fonctionnement de la colonne montante de l'oxygenateur ainsi que les variations du niveau sanguin ; appréciation de la coloration de la langue et de l'état des réflexes ; clampage exclusif de la veine cave inférieure sur son cathéter ; environ cinq minutes après le démarrage de l'appareil, clampage de la veine cave supérieure suivi de la mise en place d'un clamp sur l'aorte ascendante ; injection de la solution de citrate de potassium dans le sinus de Vasalva ; contrôle de l'arrêt cardiaque ; ventriculotomie droite suivie de près de sa fermeture partielle ; déclampage de l'aorte et succion du retour veineux coronarien et de l'air ; mise en fonction du respirateur mécanique ; fermeture complète de la ventriculotomie ; extraction des cathéters veineux et suture de l'oreillette ; fermeture partielle du péricarde ; fermeture de la paroi thoracique après la mise en place de deux drains ; ablation du cathéter artériel ; suture de la plaie cervicale ; injection de sulfate de protamine.

4. PÉRIODE DE SURVEILLANCE POSTOPÉRATOIRE. Dès la fin de l'intervention, on fait le bilan de la perte sanguine, laquelle est compensée par du sang ou un substitut du plasma. Le chien laissé sur la table pendant les deux à trois heures qui suivent l'intervention peut facilement être surveillé : vérification du pouls, du rythme respiratoire, de la température, de l'état des réflexes, de la coloration de la langue, etc.

DISCUSSION DU PROTOCOLE OPÉRATOIRE

Certains points du protocole opératoire méritent d'être relevés et discutés, car ils sont des facteurs de succès.

1. Anesthésie :

A cause des avantages inhérents, il faut de toute nécessité chercher à obtenir une anesthésie légère, caractérisée plus ou moins par la conservation des réflexes oculaires, la persistance de mouvements respiratoires et même l'apparition intermittente des signes de réveil. Ces avantages non négligeables se traduisent par une très faible inhibition des réactions de défense, une dépression minime du myocarde et du centre respiratoire ainsi que par un réveil, non seulement rapide mais aussi persistant, en fin d'intervention. Cette anesthésie légère est d'autant plus réalisable qu'il s'agit de chirurgie thoracique.

A cette fin, nous avons essayé plusieurs agents anesthésiques isolés ou en association : nembutal ; pentothal ; combutal ; pentothal-curare ; curare-demerol.

La méthode la plus satisfaisante reste encore celle de DeWall que nous utilisons maintenant ; elle consiste en une forte prémédication de morphine-atropine allée à de petites doses répétées de pentothal.

Cette méthode vise surtout à réduire au minimum la dose totale de barbituriques. A l'heure actuelle, les barbituriques sont très décriés en chirurgie cardiaque tant clinique qu'expérimentale ; d'abord parce qu'ils dépriment le cœur et la respiration et aussi parce que, pour certains d'entre eux, l'effet anesthésique est suivi d'un effet hypnotique fâcheux, lequel est le résultat d'un produit de dégradation à métabolisme ralenti. C'est ce qui explique que certains chiens, après avoir montré des signes évidents de réveil, tombent dans un état de somnolence prolongée. De là l'intérêt à utiliser des anesthésiques qui n'ont pas ces inconvénients.

2. Cardioplégie :

Même sous circulation extracorporelle, l'ouverture du cœur droit n'est pas sans ennui pour le chirurgien. Il se trouve confronté en effet avec deux problèmes :

a) Le retour veineux coronarien (environ 15 à 25 pour cent du débit de l'appareil), très aveuglant, qu'il lui faut constamment aspirer ;

b) Les contractions myocardiques qui gênent l'exécution de l'acte opératoire.

A ces deux problèmes, une solution commune, d'autant plus élégante qu'elle ne semble presque pas dangereuse : la cardioplégie, terme à la mode pour indiquer l'arrêt cardiaque provoqué.

Deux substances sont couramment employées pour provoquer la cardioplégie : le citrate de potassium et l'acétylcholine. D'efficacité éprouvée, elles ont toutes les deux des avantages et des inconvénients.

Avec l'acétylcholine, le cœur bien qu'arrêté demeure excitable ; il répond par des contractions isolées à toute stimulation mécanique, ce qui peut permettre la mise en place de points de suture sans embrocher le faisceau de His. Par ailleurs, l'apparition de contractions isolées chez un cœur arrêté dont la circulation coronarienne est temporairement interrompue, augmente le métabolisme du myocarde et, partant, sa consommation d'oxygène, favorisant l'anoxie.

Pour ce qui est du citrate de potassium, il déclenche un arrêt cardiaque franc non troublé par les stimuli mécaniques. Comme il ne doit pas passer dans la circulation systémique par suite des phénomènes toxiques qu'il peut déclencher, il doit être aspiré dans l'oreillette droite lors de la reprise de la circulation coronarienne juste avant la fermeture totale de la ventriculotomie.

Jusqu'à maintenant, nous nous sommes limités à l'emploi du citrate de potassium dont il faut diluer la solution dans plusieurs cm³ de sang artériel héparinisé.

L'administration du citrate de potassium, pour être bien efficace, doit satisfaire à certaines conditions importantes. D'abord, l'injection doit être poussée dans le sinus de Vasalva pour que les deux coronaires soient injectées en même temps. Elle doit en outre être assez rapide, assez forte, assez précise pour que tout l'arbre coronarien soit perfusé au même instant avec une quantité suffisante pour que l'arrêt du cœur s'établisse dans toutes les parties du myocarde.

Au moment de la ranimation cardiaque, alors que l'aorte est déclamée pour permettre à nouveau l'irrigation des coronaires, il faut, avant

la mise en place du dernier point de la ventriculotomie, aspirer par cette brèche le retour veineux du cœur pendant quelques instants ; ce sang contient beaucoup de citrate de potassium. Autrement, la persistance de la substance dans certaines parties du cœur par suite d'une perfusion coronarienne insuffisante peut précipiter l'apparition d'une fibrillation ventriculaire, qui rétrocede assez facilement, soit à une perfusion prolongée de l'arbre coronarien, soit encore aux chocs du défibrillateur électrique.

3. Hémostase :

Plus que l'homme peut-être, le chien semble sensible aux variations du volume sanguin. Une perte de dix pour cent de la masse sanguine peut être un élément de mauvais pronostic si elle ne peut être compensée par du sang total. Prévenir ces variations, doit être un souci constant en cours de toute perfusion.

Le premier moyen, est de réduire au minimum la perte sanguine peropératoire. L'hémostase doit être rigoureuse et continue. A tout moment, cette perte sanguine doit être quantitativement connue par la pesée des éponges, la quantité de sang dans la bouteille de succion, les variations du niveau artériel de l'oxygénateur. Ainsi, la compensation peut se faire exactement.

4. Surveillance postopératoire immédiate :

C'est là un moment difficile que seule une surveillance attentive et soutenue de l'animal permet de franchir.

Le pouls, la respiration, l'état des réflexes, le drainage, la température, les signes de réveil, voilà autant de renseignements qui devraient être vérifiés et inscrits aux demi-heures au moins. C'est la seule façon d'avoir une impression clinique valable sur l'état du chien opéré.

Il importe d'éviter l'hémothorax et le pneumothorax. Pour cela, il faut utiliser des tubes de drainage de bon calibre, reliés à une succion continue de cinq à dix cm d'eau et vérifier à tout moment leur fonctionnement. En moyenne, il faut s'attendre à soutirer du thorax une quantité de sang égale à cinq ou dix pour cent de la masse sanguine théorique. Si l'épanchement excède dix pour cent du volume sanguin, il faut le remplacer et, de préférence, avec du sang.

L'administration d'antibiotiques est une bonne mesure préventive contre l'infection.

Le tarissement de l'épanchement marque la fin de la période de surveillance postopératoire immédiate. Les chiens, éveillés la plupart du temps s'agitent sur la table ; ils sont remis dans leur cage dans les six heures qui suivent la fin de l'intervention.

RÉSULTATS ET COMMENTAIRES

Nos travaux, destinés à compléter la circulation extracorporelle par une cardioplégie chimique ne comportent, jusqu'à ce jour, que six chiens opérés suivant le protocole ci-haut-décrit, et dont les principales conditions expérimentales ont été réunies dans le tableau I.

Le débit global résulte du produit du poids de l'animal en kg par le débit/minute. Ce dernier est arbitrairement fixé à 50 cm³ par minute, pour une plus grande sécurité.

La durée de l'intervention, de la circulation extracorporelle, de la ventriculotomie, de l'arrêt cardiaque, comportent dans le temps les limites suivantes :

- intervention : de l'ouverture du thorax à sa fermeture ;
- circulation extracorporelle : du démarrage de la pompe à son arrêt ;
- ventriculotomie : de l'ouverture franche du cœur à la fin sur surjet ;
- arrêt cardiaque : de l'arrêt des contractions (après injection de citrate de potassium) jusqu'à la réanimation.

Il est vrai qu'un aussi petit nombre de cas sans aucune survie, ne permet pas de tirer de conclusions vraiment significatives.

Par l'analyse des décès et de la tolérance peropératoire des chiens opérés, nous avons cependant le sentiment que l'emploi de la cardioplégie, comme mesure adjuvante et complémentaire à la technique de la circulation extracorporelle, ne semble pas grever les statistiques de survie de cette dernière, prise isolément, dont le pourcentage est voisin de 84 pour cent.

TABLEAU I

Circulation extracorporelle et cardioplégie

N° DU CHIEN	POIDS, EN KG	DÉBIT		DURÉE DE L'INTERVEN- TION, EN HEURES	DURÉE DE LA CIRCU- LATION EXTRA- CORPO- RELLE, EN MIN.	DURÉE DE LA VEN- TRICULO- TOMIE, EN MIN.	DURÉE DE LA CAR- DIO- PLÉGIE, EN MIN.	RÉSULTATS
		GLOBAL (CM ³)	CM ³ /KG/ MIN.					
63	15,5	775	50	5'05''	21	8	10	DÉCÈS — Hémorragie incontrôlée.
64	15,0	750	50	2'25''	37	14	16	DÉCÈS en fin d'intervention sur la table d'opération après une circulation extracorporelle et un arrêt cardiaque provoqué. Déchirure de l'aorte. Choc hémorragique.
67	16,0	800	50	3'05''	38	15	17	DÉCÈS 1 heure 55 après la fermeture de thoracotomie. Syndrome hémorragique. Pas d'incompatibilité sanguine.
70	17,3	865	50	2'20''	27	7	8	DÉCÈS 3 heures après la fin de l'opération. Syndrome hémorragique et incompatibilité sanguine. Persistance de fibrillation ventriculaire.
73	14,5	755	50	2'00''	22	*	2	DÉCÈS 5 heures après la fin de l'intervention. Syndrome hémorragique. Pas d'incompatibilité.
74	11,8	590	50	2'15''	18	10 †	13	DÉCÈS 1 heure 15 après la fin de l'opération. Décérébration. Fibrillation ventriculaire.

* Arrêt temporaire, incomplet, reprise des battements, fibrillation traitée.

† Arrêt incomplet du cœur, réinjection de citrate de K.

Analyse des causes de décès

A l'étude du tableau, un seul décès peut paraître avoir une relation avec l'arrêt cardiaque. Un examen plus attentif du protocole opératoire montre qu'il n'en est rien.

Ce chien, n° 74, présenta avant la période de circulation extracorporelle des signes indubitables d'anoxie (langue bleutée, dilatation de la pupille aux trois-quarts) imputables à l'introduction précoce des canules veineuses (diminution du retour veineux) alors que le système pompe-oxygénateur n'était pas encore prêt à fonctionner tel que prévu.

En plus, l'arrêt cardiaque ne fut que partiel à cause d'une double faute de technique : la première, c'est que le citrate de potassium n'avait pas été dilué avec suffisamment de sang artériel héparinisé (dix cm^3 au lieu de 20 cm^3) ; la seconde, c'est que l'injection n'avait pas été faite avec assez de force ni assez de rapidité (emploi d'une petite aiguille). Les ventricules cessèrent de battre, mais l'oreillette droite conserva son rythme, ce qui contribua à accentuer l'anoxie du myocarde, attendu que la circulation coronarienne était arrêtée.

Une seconde dose de citrate de potassium fut administrée qui, par inadvertance, fut mélangée avec du sang veineux. Cette fois, la cardioplégie fut complète.

Mais la réanimation du cœur présenta des difficultés. A peine l'aorte fut-elle déclampée et le retour veineux coronarien succionné que le cœur se mit à fibriller à plusieurs reprises. Pour la première fois au cours de cette série d'expériences, nous fûmes en présence d'un cœur bleuté et hypotonique, l'animal présentant par ailleurs une langue cyanosée, une pupille en mydriase complète et un œil exorbité à l'aspect vitreux, signes évidents d'une anoxie profonde.

Malgré tout cela, avec les mesures de réanimation, le cœur finit par reprendre ses contractions, bien que de façon arythmique, et la paroi thoracique fut fermée. Une heure quinze après l'animal décérébré mourait de fibrillation ventriculaire après avoir conservé un pouls irrégulier.

Quant aux autres chiens, leur mort peut être aussi imputable à une cause technique ou chirurgicale.

Le chien n° 64 ayant subi avec succès l'épreuve de la perfusion suivie d'une réanimation bien réussie, mourait sur la table d'opération d'une hémorragie massive secondaire à une déchirure de l'aorte par le *clamp*.

Trois heures à peine après la fin de l'intervention, le n° 70 décédait d'un syndrome hémolytique typique (saignement incontrôlable, urine rouge) dû à une incompatibilité sanguine, confirmée par l'examen du sang au microscope. Il faut dire que pour cette expérience, nous avons eu recours à deux donneurs : le sang de l'un avait servi à charger l'appareil, tandis que le sang de l'autre fut réservé au remplacement sanguin postopératoire. C'est après avoir transfusé le chien opéré avec le sang de ce dernier que survint l'accident hémolytique.

Les chiens n^{os} 67, 63 et 73, moururent, dans les deux heures qui suivirent l'opération, d'hémorragie incoercible sans qu'on ait pu mettre en évidence une incompatibilité sanguine. La mort des deux premiers ne manqua pas de nous laisser fort perplexes quant à son étiologie. On soupçonna tout de même notre technique de siliconage (pour les flacons de prélèvement du sang) d'en être peut-être la cause. Les circonstances qui entourèrent la mort du troisième transforma vite ce soupçon en probabilité. Pour cette expérience, le sang de l'appareil avait été collecté dans un tube de plastique en chlorure de polyvinyl, non siliconisé, contenant l'héparine et le soluté physiologique aux doses appropriées. L'intervention se déroula sans incident. Lors du remplacement sanguin postopératoire, il ne restait plus à notre disposition que le sang de l'appareil, lequel fut prélevé cette fois dans une bouteille siliconisée pour administration en goutte-à-goutte intraveineux. Aussitôt que le sang fut administré, apparut l'épisode hémolytique : saignement spontané et abondant de la paroi thoracique et cervicale, épanchement thoracique abondant apprécié par la bouteille de drainage, temps de coagulation impossible à minuter (aucune agglutination à l'examen microscopique du sang). Après examen, la technique de siliconage des flacons a été incriminée. Dans un cas, cependant, il pouvait aussi s'agir du contre-coup de l'héparine.

Tolérance peropératoire

Tout comme l'étude de l'étiologie des décès, la tolérance peropératoire de ces chiens qui, soit dit en passant, fut remarquable, ne semble

pas incriminer cette méthode de cardioplégie associée à la circulation extracorporelle.

Aucune mortalité attribuable à la méthode même ne se produisit sur la table l'opération.

En outre, le cœur, bien qu'arrêté, garde l'apparence d'un cœur normal : mou parce que vide, il est très rosé et la tranche de section laisse perler quelques gouttes de sang d'un rouge carmin. En l'absence de tout phénomène d'anoxie, le cœur reprend spontanément son rythme et son tonus comme si de rien n'était, après la mise en œuvre des manœuvres de réanimation.

Jusqu'à un certain point l'étiologie des décès et la tolérance peropératoire témoignent peut-être de l'innocuité relative de cette méthode de cardioplégie associée à la circulation extracorporelle. Même si les résultats sont très mauvais, la cardioplégie chimique ne semble pas être un facteur contributoire très important.

C'est peut-être là une conclusion prématurée que seules d'autres expériences nous permettront d'infirmier ou de confirmer.

Quoiqu'il en soit, cette expérimentation visant à apprécier les avantages et l'absence relative de danger de l'arrêt cardiaque provoqué au cours de circulation extracorporelle, pour insuffisante qu'elle soit, nous a tout de même permis de donner aux membres de la Société des hôpitaux universitaires de Québec, un aperçu des recherches qui s'effectuent dans ce domaine, au département d'anatomie de l'université Laval, lesquelles ont pour but principal d'étudier la technique de la circulation extracorporelle et le fonctionnement du système pompe-oxygénateur de Lillehei-DeWall en vue d'une application prochaine chez l'homme.

Prouvée aussi bien en expérimentation animale qu'en clinique humaine, « l'excellente tolérance de l'organisme à l'exclusion cardiaque pendant des périodes pouvant aller jusqu'à 45 minutes au moins, justifie les espoirs placés dans la circulation extracorporelle et offre à la chirurgie réparatrice à cœur ouvert des possibilités sans commune mesure avec les autres procédés utilisés antérieurement, et notamment l'hypothermie ». L'adjonction de la cardioplégie chimique, après avoir subi l'épreuve expérimentale prouvant son innocuité relative, s'avéra une mesure complémentaire vraiment précieuse.

Cette méthode n'étant qu'à ses débuts, les perspectives d'avenir sont grandes.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été effectué dans le laboratoire d'anatomie de l'université Laval, dirigé par le professeur Pierre Jobin que nous tenons à remercier sincèrement des possibilités de travail qu'il nous a offertes en nous ouvrant toutes grandes les portes de son laboratoire, ainsi que de l'appui moral qu'il n'a cessé de nous prodiguer.

Qu'il nous soit également permis de remercier le professeur Fernando Hudon pour l'encouragement soutenu qu'il nous a manifesté par sa présence à la plupart de nos expériences et pour les conseils judicieux qui nous ont permis de trouver une solution à certains problèmes d'ordre expérimental.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDREASEN, A. T., et WATSON, F., Experimental cardiovascular surgery : The azygos factor, *Brit. J. Surg.*, **39** : 548, 1951.
2. ANDREASEN, A. T., et WATSON, F., Experimental cardiovascular surgery : Further experiences with the azygos factor, *Brit. J. Surg.*, **40** : 616, 1952.
3. ANDREASEN, A. T., et WATSON, F., Experimental cardiovascular surgery : Discussion of results so far obtained and reports on experiments concerning a donor circulation, *Brit. J. Surg.*, **41** : 195, 1953.
4. BJORK, V. O., Brain perfusion in dogs with artificially oxygenated blood, *Acta Chir. Scand., Supp.*, **96** : 1 et 137, 1948.
5. CLOWED, H. H. A., *et al.*, Factors contributing to success or failure in the use of a pump oxygenator for complete by-pass of the heart and lung experimental and clinical, *Surgery*, **36** : 557, 1954.
6. DENNIS, C., *et al.*, Development of pump oxygenator to replace the heart and lungs ; an apparatus applicable to human patients, and application to one case, *Ann. Surg.*, **134** : 709, 1951.
7. DENNIS, C., KARLSON, K. E., EDER, W., NELSON, R., EDDY, F., et SANDERSON, D., Pump oxygenator to supplant the heart and

- lungs for brief period, II. A method applicable the dogs, *Surgery*, **29** : 697, 1951.
8. DODDRILL, F. S., et GERISCH, R., Some physiologic aspects of the artificial heart problem, *J. Thoracic Surg.*, **24** : 134, 1952.
 9. DONALD, D. E., et al., Experiences with a heart lung by-pass (Gibbon type) in the experimental laboratory. Preliminary report, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, (23 mars) 1955.
 10. DU SHANE, J., KIRKLIN, J. W., et al., Ventricular septal defects with pulmonary hypertension, *J.A.M.A.*, **160** : 950, 1956.
 11. DUBOST et al., Fermeture d'une communication interventriculaire à cœur ouvert, sous circulation extracorporelle. Premier succès français, *Mém. Acad. chir.*, **82** : 207, 1956.
 12. HELMSWORTH, J. A., et al., A method for complete drainage of the superior and inferior venæ cavæ into an extracorporeal circuit, *Surgery*, **33** : 835, 1953.
 13. HELMSWORTH, J. A., et al., Artificial oxygenation and circulation during complete by-pass of the heart, *J. Thoracic Surg.*, **24** : 117, 1952.
 14. HELMSWORTH, J. A., et al., An oxygenator for use in total by-pass of heart and lung, *J. Thoracic Surg.*, **26** : 617, 1953.
 15. JONES, R., et al., Apparatus of the gibbon type for mechanical by-pass of the heart and lungs : Preliminary report, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, (23 mars) 1955.
 16. JONGBLÆD, J., The mechanical heart lung system, *Surg., Gynec. & Obst.*, **89** : 684, 1959.
 17. KARLSON, K. E., DENNIS, C., WESTOVER, D., et SANDERSON, D., Pump oxygenator to supplant the heart and lungs for brief periods. I. Evaluation of oxygenator techniques ; and efficient oxygenator, *Surgery*, **29** : 678, 1951.
 18. KIRKLIN, J. W., et al., Studies in extracorporeal circulation. I : Applicability of Gibbon type oxygenator to human intracardiac surgery : 40 cases, *Ann. of Surg.*, **144** : 2, (juil.) 1956.
 19. KIRKLIN, J., et al., Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump oxygenator system (Gibbon type), report of 8 cases, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, (18 mai) 1955.

20. LENFANT, C., WEISS, M., *et al.*, Élargissement des limites du système pompe oxygénateur de Lillehei-DeWall pour chirurgie cardiaque exsangue. Étude expérimentale de deux modifications permettant l'application des circulations extracorporelles à l'adulte. *Presse méd.*, (28 juin) 1956.
21. LENFANT, C., WEISS, M., *et al.*, Premiers résultats expérimentaux en France de chirurgie cardiaque exsangue avec le système pompe oxygénateur de Lillehei-DeWall, *Presse méd.*, (9 mai) 1956.
22. MELROSE, D. G., A mechanical heart long for use in man, *Brit. M. J.*, **2** : 57, 1953.
23. MELROSE, D. G., *et al.*, Experimental physiology of a heart lung machine in parallel with normal circulation, *Brit. M. J.*, **2** : 62, 1953.
24. MELROSE, D. G., *et al.*, Elective cardiac arrest, *Lancet*, **21**, (2 juil.) 1955.
25. MILLER, B. J., GIBBON, J. H., *et* GIBBON, M. H., Recent advances in the development of a mechanical heart and lung apparatus, *Ann. Surg.*, **134** : 694, 1951.
26. MILLER, B., GIBBON, J., *et* FINEBERG, C., An improved mechanical heart and lung apparatus, *M. Clin. North America*, (nov.) 1953.
27. MUSTARD *et al.*, Further observations of experimental extracorporeal circulation, *Surgery*, **32** : 803, 1952.
28. MUSTARD, W. T., *et* CHUTE, A. L., Experimental intracardiac surgery with extracorporeal circulation, *Surgery*, **30** : 684, 1951.
29. NAHAS, G. G., Le nouvel oxygénateur de DeWall, *Presse méd.*, (5 juil.) 1956.
30. PETTS, W. J., *et al.*, Maintenance of life by homologous lungs and mechanical circulation, *Surgery*, **31** : 161, 1952.
31. SIRAK, H. D., *et al.*, Cardiomy into an empty left ventricle, *Surgery*, **28** : 225, 1950.
32. STOKES, T. L., *et* GIBBON, J., Experimental maintenance of life by a mechanical heart and lung during occlusion of the venæ cavæ followed by survival, *Surg., Gynec. & Obst.*, **91** : 138, 1950.
33. WESOLOWSKI, S. A., *et al.*, Heart lung by-pass using pumps and isolated homologous lungs, *Surg., Gynec. & Obst.*, **95** : 762, 1952.

34. WESOLOWSKI, S. A., et WELCH, G. S., Experimental maintenance of the circulation by mechanical pumps, *Surgery*, **31** : 769, 1952.

DISCUSSION

Le docteur Bertho ajoute quelques remarques sur ce qui peut servir de critère permettant de transférer l'usage de l'appareil du laboratoire à la clinique.

On recherche l'arrêt cardiaque pour profiter d'un cœur exsangue et au repos. Les moyens de l'obtenir sont l'anoxie cardiaque par clampage de l'aorte intermittent d'abord ou prolongé comme on l'a récemment réalisé à Houston ; ou la cardioplégie par le citrate de potassium qui est trop brutal ou par l'acétycholine qui est préférable, surtout dans les cas de sténose aortique où le cœur peut être difficile à défibriller.

ENDOCARDITE BACTÉRIENNE ET ANTISTREPTOLYSINE *

par

Gérald MAYRAND

*assistant dans le Service de médecine
de l'Hôpital Saint-Joseph, Trois-Rivières.*

Nous présentons dans ce travail trois cas d'endocardite bactérienne, observés de septembre 1954 à septembre 1957.

Première observation :

Nous sommes appelé chez un hémiplegique de 69 ans que nous trouvons dans un taudis, couché par terre, c'est-à-dire sur le sable. L'examen, très difficile, nous révèle une hémiplegie droite et, de plus, une arythmie cardiaque ; nous décidons d'hospitaliser ce patient.

A l'hôpital, nous trouvons de l'artériosclérose, une pression artérielle de 160/95, un cœur régulier à 80 à la minute et un léger souffle systolique à la pointe. Nous vérifions de plus l'hémiplegie droite.

La radiographie pulmonaire révèle un poumon normal et un cœur légèrement augmenté de volume ; la réaction de Bordet-Wasserman est négative ; la numération globulaire, normale ; la sédimentation sanguine est de 25 mm ; la chlorurémie et la glycémie sont normales et le taux de l'azote protéique est de 28,5 g. L'électrocardiogramme donne un tracé dans les limites de la normalité. La température est de 100°F.

* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Québec, le 11 octobre 1957.

Dès le lendemain et le surlendemain nous voyons l'hémiplégie régresser rapidement et, même, notre patient se promener dans les corridors. Après six jours, il veut absolument retourner chez lui sans autre traitement ni examen, ce que nous autorisons d'emblée.

Sept jours plus tard, nous sommes de nouveau demandé à son domicile. Nous le trouvons encore couché dans son lit de sable et présentant encore une hémiplégie mais, cette fois, une hémiplégie gauche. Nous recommandons immédiatement son hospitalisation craignant évidemment quelque chose de très sérieux. De fait, dès le lendemain, le malade reçoit les derniers sacrements et il succombe en 48 heures.

A ce moment-là les épreuves de laboratoire sont encore normales, et le taux de l'azote non protéique est diminuée à 24 g. Cependant, il est à remarquer que le malade avait une température rectale de 103°F. lors de son décès.

L'autopsie révèle une endocardite végétante et de l'athérome avec un rétrécissement aortique, une hypertrophie du ventricule gauche, une embolie avec infarctus à la corticale de chacun des deux reins, un infarctus au lobe pulmonaire inférieur gauche du volume d'une orange moyenne, de nombreuses adhérences pleurales et des infarctus nombreux et récents au ventricule gauche. De plus, on retrouve un épithélioma acineux et nécrotique du volume d'un œuf de poule au corps du pancréas et de nombreuses métastases hépatiques.

Nous avons perdu ce malade avant d'avoir établi un diagnostic précis d'endocardite quoique, lors de son décès, nous pensions sérieusement que ce malade puisse faire des embolies cérébrales. En effet, l'autopsie nous révèle une double étiologie possible à l'essaimage embolique, soit de la valvule aortique par suite de l'endocardite végétante à cet endroit, soit de l'endocarde mural, par suite d'un infarctus du myocarde gauche.

En l'absence d'athérome coronarien important, nous croyons que le myocarde gauche fut vraisemblablement victime d'un processus embolique.

Il faut ici remarquer qu'à ce moment notre laboratoire ne pouvait doser les antistreptolysines ni effectuer le *C-reactive protein test*.

Deuxième observation :

Une religieuse de 58 ans nous est envoyée de la campagne pour une hémiplegie gauche. A son arrivée à l'hôpital, le 6 janvier 1957, nous constatons cette hémiplegie gauche chez une patiente pâle souffrant de céphalée pariétale droite et de céphalée frontale. La température est de 99°F.

Dès le lendemain nous procédons à un examen général : nous observons une amélioration marquée de son hémiplegie. La patiente nous révèle qu'elle a toujours joui d'une bonne santé mais que, depuis le 3 janvier, elle souffre d'un état grippal ; elle se sentait fatiguée, anorexique et se plaignait de céphalées et de palpitations, lorsque subitement, elle s'est affaïssée, victime d'une hémiplegie gauche accompagnée de vomissements répétés.

A l'examen, la patiente est pâle ; au pourtour des lèvres nous constatons de l'herpès et nous observons un léger érythème de la gorge. Le thorax et les poumons sont normaux, les bruits du cœur sont bien frappés. L'interne constate qu'il n'y a pas de souffle cardiaque à ce moment, mais note une tachycardie. Le pouls bat à 125 à la minute et la tension artérielle est de 95/70. L'abdomen est souple ; il n'y a pas de douleur ni de masse palpable ; nous n'observons pas de splénohépatomégalie ni d'œdème aux membres inférieurs. Les réflexes au membre inférieur gauche sont disparus mais on y retrouve un signe de Babinski.

Le 7 janvier, les épreuves de laboratoire indiquent les résultats suivants : azotémie : 1,22 g ; urines normales ; glycémie : 94 mg ; sédimentation : 73 mm. Nous rappelant le premier cas, nous demandons immédiatement la recherche du streptocoque dans la gorge et le dosage des antistreptolysines O. Le premier rapport nous donne 333 unités. Les hémocultures à répétition demeurent négatives et le prélèvement de la gorge donne une culture pure de streptocoques hémolitiques.

Au cours des huit jours suivants nous voyons s'élever considérablement la vitesse de sédimentation ; le 16 janvier, la vitesse de sédimentation est de 110 mm, les antistreptolysines sont au taux de 625 unités et le *C-reactive protein test* à sept mm. Quelques jours plus tard, la sédimen-

tation demeure élevée, l'antistreptolysine s'élève 833 unités pour atteindre 1 250 unités, le 25 janvier.

Entre temps, le soir du 13 janvier, soit le sixième jour de son hospitalisation, la patiente éprouve subitement une douleur aiguë à la base thoracique droite et entre dans un état de choc. Le lendemain, elle fait une poussée de température à 103°F., bien qu'elle reçoive toujours 1 200 000 unités de pénicilline. Une radiographie pulmonaire prise le 14 janvier montre une image faisant penser à une embolie pulmonaire au poumon droit.

Trois jours plus tard, la patiente ressent subitement une vive douleur à la jambe et au pied gauche ; le pied devient froid, livide ; nous portons le diagnostic d'embolie au tronc tibio-péroné. D'ailleurs, l'oscillométrie indique la suppression des oscillations en bas du genou gauche alors qu'elles demeurent normales à droite.

Entre temps, le cœur devient arythmique et nous entendons des souffles à la pointe indiquant un rétrécissement mitral assez marqué. Un électrocardiogramme (8 janvier) indique une tachycardie sinusale à 125 par minute, probablement d'origine infectieuse ou thyroïdienne et un bloc de branche droit incomplet. Enfin un électrocardiogramme du 23 janvier révèle une tachycardie avec fibrillation auriculaire.

Cette patiente fut traitée dès son arrivée à l'hôpital à cause du taux élevé de ses antistreptolysines et d'un *C-reactive protein test* également élevé. Par la suite, les signes cliniques nous permettent d'établir un diagnostic d'endocardite avec embolies multiples. Cette patiente peut quitter l'hôpital un mois et demi après son admission apparemment en voie de guérison. A ce moment, le *C-reactive protein test* est redevenu négatif.

Nous croyons que, dans ce cas, le dosage des antistreptolysines O nous fut d'un secours précieux pour poser un diagnostic rapide et, dès lors en établissant un traitement approprié lui prolonger la vie de plusieurs années.

Troisième observation :

Le troisième cas est celui d'une jeune fille de 13 ans, auprès de laquelle nous sommes appelé parce qu'à son retour de l'école, en arrivant à la maison, elle perd connaissance. A notre arrivée, nous constatons de la

pâleur, une légère élévation de la température, une bradycardie à 48, une gorge érythémateuse et, de plus, de la douleur et un léger érythème à la base des métatarsiens du pied gauche.

Dès son arrivée à l'hôpital, nous demandons la recherche du streptocoque dans la gorge et le dosage des antistreptolysines O, dont on retrouve 1 250 unités. La sédimentation sanguine est à 115 mm et le *C-reactive protein test* à un mm ; de plus, on retrouve de nombreux streptocoques hémolitiques dans la gorge.

Cette patiente est immédiatement mise sous traitement et dans les jours qui suivent nous observons des signes cardiaques intermittents. Tantôt nous percevons un souffle au foyer mitral, un bruit de galop ou encore un dédoublement du premier bruit, tantôt les bruits cardiaques sont normaux. La pression artérielle est à 110/60. Le poumon est normal de même que l'abdomen. D'après sa mère, cette patiente n'avait jamais été malade auparavant.

Dans les jours qui suivent, nous voyons s'établir une endocardite avec des lésions de rhumatisme articulaire. Un cardiologue en consultation, après examen et électrocardiogramme émet l'opinion d'un rétrécissement mitral rhumatismal évolutif. Le *C-reactive protein test* monte à 7 mm, les antistreptolysines demeurent à 1 250 unités et la sédimentation demeure élevée.

Au bout de quelques jours de traitement la patiente se sent bien et n'éprouve plus de douleur, le cœur est régulier alors qu'il était devenu arythmique pendant quelques jours. Nous voyons alors le *C-reactive protein test* s'abaisser à deux mm, puis devenir négatif. Les antistreptolysines demeurent élevées, à 1 250 unités et, également, la sédimentation à 106 mm.

Cette patiente fut hospitalisée pendant un mois. Pour des raisons non médicales, elle dut retourner à son domicile malgré un pronostic sévère : il persistait un souffle mitral.

Nous n'avons pas encore parlé des formules sanguines de nos malades. Les premiers jours la formule sanguine est entièrement normale. L'hémoglobine est à plus de 80 pour cent, il y a au moins 4 000 000 de globules rouges et les globules blancs varient de 5 000 à 8 500. Les jours suivants, la formule sanguine s'abaisse légèrement : les globules rouges

diminuent à environ 3 500 000, l'hémoglobine s'abaisse à 70 pour cent ; toutefois, la leucocytose ne dépasse jamais 8 550.

Bien que la température et la leucocytose ne présentassent pas un aspect infectieux au premier abord, le dosage précoce des antistreptolysines O nous a permis d'appliquer sur le champ une médication appropriée chez les deux dernières malades.

Nous croyons donc qu'il nous est permis de conclure que le dosage des antistreptolysines nous fut d'un précieux secours, dans le traitement de ces malades.

ANESTHÉSIE INTRAVEINEUSE
ET BUTHALITONE SODIQUE *

(Rapport préliminaire)

par

Jean-Paul DÉCHÈNE

assistant universitaire dans le Service d'anesthésie de l'Hôpital Laval

INTRODUCTION

Le Buthalitone sodique[†] est l'une des plus récentes additions à la liste des barbituriques à action ultracourte pour fin d'anesthésie. Au point de vue chimique, il est le sel sodique de l'acide 5,5 - (2 méthyl-

TABLEAU I

Butbalitone sodique

Chimie :

Sel sodique de l'acide 5,5 - (2 méthyl-propyl-thiobarbiturique)

Présentation :

Fioles de 1 gramme de poudre jaunâtre en solution à 10 pour cent dans l'eau distillée.

* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Québec, le 8 novembre 1957.

† Le Buthalitone sodique utilisé au cours de ce travail nous a été gracieusement fourni par la Compagnie Poulenc.

propyl-thiobarbiturique). C'est une poudre jaunâtre, facilement soluble dans l'eau et donnant une réaction alcaline. Le produit est présenté en fioles d'un gramme et s'emploie par voie intraveineuse en solution à dix pour cent dans l'eau distillée. Depuis quelques mois, à l'Hôpital Laval, nous avons eu l'occasion d'utiliser ce nouveau thio-barbiturate chez 75 patients subissant des interventions mineures dont la plupart des bronchoscopie pour aspiration postopératoire. Nous basant sur l'expérience des auteurs et sur l'étude clinique personnelle de 75 cas, nous voulons présenter brièvement la pharmacodynamie et la technique d'administration de ce nouveau thiobarbiturique et, enfin, discuter de ses indications et de ses contre-indications en anesthésie.

PHARMACODYNAMIE DU BUTHALITONE SODIQUE

1. *Durée de la narcose :*

Le buthalitone sodique a une action plus courte que celle des thio-barbiturates d'usage courant, c'est d'ailleurs la raison fondamentale de son emploi pour les interventions à la fois mineures et de courte durée. Quoique la quantité d'anesthésique nécessaire pour provoquer la narcose soit définitivement plus grande pour le buthalitone sodique qu'avec les autres barbituriques d'usage courant en anesthésie, le réveil n'en est pas moins rapide et sans incident. Avec une dose de 400 à 600 mg, la durée de l'anesthésie varie de deux à cinq minutes, suivie de cinq minutes de somnolence postanesthésique. Par cette somnolence postanesthésique nous entendons cette période qui va jusqu'au réveil complet comprenant l'orientation dans le temps et dans l'espace. Tout au plus une quinzaine de minutes après son anesthésie, le malade externe peut retourner chez lui ; quant au malade hospitalisé, il peut retourner à son département immédiatement après la courte période de somnolence postanesthésique. Par exemple, le malade broncho-aspiré pour atélectasie postopératoire peut continuer immédiatement de tousser et d'expectorer si nécessaire. En quelques minutes seulement, il recouvre son degré de conscience préanesthésique. En définitive, la durée de la narcose avec le buthalitone sodique est donc plus courte, par suite d'une élimination plus rapide.

2. Action sur la respiration et la circulation :

D'une part, la dépression respiratoire causée par le buthalitone sodique est proportionnelle à la rapidité de l'injection et à la dose administrée. Chez l'homme, l'injection lente de buthalitone sodique influence peu la respiration tandis qu'une injection rapide de 600 mg et plus produit une apnée complète de 50 à 100 secondes. Cependant, une fois cette courte apnée terminée, la respiration reprend spontanément et intensément. D'autre part, avec le buthalitone sodique, on observe une hypotension de 10 mm de Hg lors de l'effet maximum de l'injection intraveineuse. Dès qu'on cesse l'administration du produit, cette légère hypotension disparaît. En même temps que s'installe cette hypotension, on note également une légère tachycardie. Toutes ces données pharmacodynamiques rapportées par les auteurs ont été vérifiées chez nos patients et nous pouvons conclure en disant qu'avec le buthalitone sodique on n'observe pas de dépression cardio-respiratoire marquée.

3. Action sur le parasymphatique :

Contrairement aux autres thiobarbituriques, le buthalitone sodique semble peu vagomimétique. On observe en effet une diminution presque complète de l'irritabilité laryngée et glottique par rapport aux autres thiobarbituriques. C'est ainsi que nous pouvons même l'administrer aux malades en toute sécurité sans médication atropinique préalable.

ANESTHÉSIE AU BUTHALITONE SODIQUE

1. Technique d'administration et dosage :

En présence de propriétés pharmacologiques aussi intéressantes : action ultra-brève, absence de dépression cardio-respiratoire marquée et absence d'irritabilité laryngée et glottique, le buthalitone sodique est de plus en plus employé dans nos milieux. Tout d'abord, on procède à la mise en place d'une perfusion intraveineuse, soit un soluté mixte ou glucosé de 250 cm³. Par suite le buthalitone sodique est administré par intermittence et le soluté ne fait qu'entretenir la voie veineuse. La dose, comme celle des autres anesthésiques intraveineux, varie selon les sujets et dé-

pend, entre autres, de l'âge, du sexe et du poids du patient et aussi de la stimulation causée par l'opération. On commence par injecter de trois à quatre cm^3 , c'est-à-dire de 300 à 400 mg de la solution à dix pour cent, par voie veineuse en 30 à 50 secondes et durant ce temps, on administre de l'oxygène au patient en surveillant bien sa respiration et les autres réactions. Le patient s'endort généralement après avoir reçu de 500 à 600 mg et le relâchement maximum ne tarde pas à commencer à se manifester. Si, toutefois, on commence l'opération immédiatement, il n'est pas rare que le patient réagisse par des mouvements de défense et que la toux laryngée se produise ; dans ce cas le cours de l'anesthésie ainsi que le réveil ne seront pas exempts d'ennuis. Il est donc de la plus haute importance d'attendre encore une trentaine de secondes jusqu'à ce que le patient soit rendu au stade où il ne répond plus aux stimuli douloureux. Ce stade dure environ de deux à cinq minutes, mais si l'on désire prolonger la durée de l'anesthésie, on peut administrer encore quelques cm^3 de buthalitone sodique durant l'opération. La substance n'est pas employée pour des opérations de plus de 12 à 15 minutes et les doses totales n'excède jamais dix cm^3 de la solution à dix pour cent, soit un gramme. On n'a jamais constaté d'effets nocifs sur les tissus résultant de l'injection extravasculaire, ni même d'irritation veineuse, genre lymphangite ou phlébite superficielle, résultant de l'injection intraveineuse. Par mesure de précaution, on doit toujours disposer d'un nécessaire à intubation (laryngoscope, tubes endotrachéaux) et des facilités requises pour la respiration sous pression. Toutefois, il nous est nécessaire d'intuber les patients sous buthalitone sodique seulement lorsqu'il y a association de curarisant ou lorsque la nature elle-même de l'intervention requiert cette intubation : bronchoscopie, extraction dentaire, etc. La plupart des patients ne reçoivent aucune médication préliminaire à l'anesthésie puisque, pharmacologiquement, avec le buthalitone elle n'est plus indispensable. De plus, on ne peut établir au réveil aucune distinction entre les patients ayant reçu ou non une prémédication. Tel que mentionné plus haut, les patients externes quittent l'hôpital une vingtaine de minutes après l'anesthésie et les patients hospitalisés peuvent retourner à leur chambre immédiatement après les cinq minutes de somnolence postanesthésique.

2. Résultats cliniques :

Nous présentons maintenant notre toute première expérience avec le buthalitone sodique, puisqu'il s'agit de nos 75 premiers cas avec ce nouvel anesthésique intraveineux à action ultrabrève. Il est à remarquer que les cas rapportés ici n'ont pas été choisis comme des cas faciles, mais que le seul critère de leur sélection fut celui de la brièveté de

TABLEAU II

Expérience clinique

Nombre d'interventions : 75 interventions mineures.

Durée des interventions : 10 à 15 minutes.

Genre d'interventions : bronchoscopie ; immobilisation plâtrée ; extraction dentaire ; biopsie ; drainage thoracique ; chirurgie mineure de dispensaire.

Age des sujets : 14 à 60 ans, sauf un cas de 10 ans. (La majorité des cas ont été de 20 à 40 ans.)

Doses moyennes : 400 à 600 mg.

Associations : Peut être associé, s'il y a lieu :

- a) au protoxyde d'azote ;
- b) à un curarisant de courte durée, le succinylcholine.

l'intervention (10 à 15 minutes au plus). Assez souvent, soit dans une proportion des deux tiers des cas le buthalitone sodique fut employé pour des patients chez qui il y avait risque d'hypoxémie grave, soit des broncho-aspirations pour de l'atélectasie consécutive à des résections pulmonaires et, pourtant, dans ces cas les résultats cliniques furent des plus satisfaisants. Outre les bronchoscopies, le buthalitone sodique ne fut employé que pour des interventions mineures et de courte durée, soit des immobilisations plâtrées, des extractions dentaires, des biopsies, des drainages thoraciques, en un mot, pour des cas de chirurgie mineure de dispensaire de courte durée.

Le buthalitone sodique ne fut employé que chez l'adulte de 14 à 60 ans, sans distinction de sexe, sauf dans un cas, chez un enfant de 10 ans pour une immobilisation forcée. Dans notre milieu hospitalier, le nombre d'interventions courtes chez l'enfant est très restreint. D'ailleurs, une solution à dix pour cent serait trop concentrée pour l'enfant, chez qui nous avons l'habitude d'employer des solutions peu concentrées. Dans ces cas, il serait avantageux d'utiliser une solution à cinq pour cent.

Chez nos patients, les doses moyennes de buthalitone employées furent de l'ordre de 400 à 600 mg, avec des doses surajoutées jusqu'au maximum d'un gramme. Les patients les plus jeunes utilisèrent proportionnellement les plus fortes doses.

TABLEAU III

Résultats cliniques

Réveil : Immédiat et complet après 5 minutes de somnolence postanesthésique.

Effets secondaires : légère hypotension ; légère tachycardie ; nausées et vomissements chez seulement deux insuffisants hépatiques.

Le réveil fut très rapide, avec une somnolence postanesthésique d'au plus cinq à six minutes. Comme effets secondaires, nous n'observâmes des nausées et des vomissements répétés que dans deux cas d'insuffisance hépatique marquée. Les patients ayant reçu du buthalitone sodique sont presque tous satisfaits et quelques-uns d'entre eux, ayant connu une expérience avec d'autres anesthésiques, parlent avec avantage du buthalitone. « Il n'y a pas d'effets secondaires et le réveil est rapide », disent-ils.

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Suivant les conclusions des auteurs et d'après notre propre expérience clinique, nous présentons les contre-indications et les indications de ce nouvel anesthésique intraveineux. Parmi les principales contre-

indications du buthalitone sodique on en note plusieurs également propres aux autres thiobarbituriques : l'anémie marquée, l'hypertension fixe et sévère, l'asthme et toute maladie importante du système cardiovasculaire. Par ailleurs, certaines contre-indications sont propres au buthalitone sodique telles les lésions aiguës ou chroniques du foie, puisque le buthalitone est en grande partie détruit dans le foie. Toutefois, certains auteurs nient carrément cette contre-indication. De plus, l'enfant de moins de 15 ans ne devrait pas recevoir du buthalitone étant donné sa forte concentration (solution à dix pour cent). Si, toutefois, on veut employer cet agent, nous recommandons son emploi à plus grande dilution tel que mentionné plus haut. Enfin, il va de soi que, du fait de son action ultra-brève, le buthalitone sodique n'a aucune place dans les interventions chirurgicales de longue durée. Tel que mentionné d'ailleurs au chapitre de la pharmacodynamie, le buthalitone sodique de par ses propriétés essentielles demeure un anesthésique intraveineux pour les interventions de courte durée. Il est avant tout un nouveau thiobarbiturique à action ultra-brève, exempt de sensibilisation et d'irritation laryngée. Dans notre milieu, cette technique s'est particulièrement avérée utile dans le traitement subséquent de malades ayant subi une résection pulmonaire et chez lesquels l'atélectasie postopératoire demandait une aspiration endo-bronchique à l'aide du bronchoscope. Dans des cas une petite dose de curarisant, 10 à 15 mg de succinylcholine, lui est associée par voie intraveineuse et cette association s'est révélée, la plupart du temps, des plus heureuses. La rapidité du réveil est telle que les sujets reprennent part à la conversation alors qu'ils sont encore étendus sur la table d'opération et qu'ils peuvent dès ce moment continuer à tousser et à expectorer s'il y a lieu. En suivant rigoureusement la technique d'administration, le hoquet, les nausées et vomissements ne se voient pratiquement jamais.

Enfin, les autres indications du buthalitone sodique sont les autres interventions mineures pour lesquelles nous l'avons utilisé : chirurgie mineure de dispensaire, extraction dentaire (ici le temps requis pour pratiquer l'intervention est plus court que si l'on pratique l'anesthésie locale), immobilisation plâtrée, drainage, biopsies, etc.

CONCLUSION

Dans cette étude préliminaire sur le buthalitone sodique, il ressort que ce nouvel anesthésique intraveineux est un excellent produit pour l'anesthésie de courte durée. Selon certains, il serait toxique pour le foie, mais selon d'autres la fonction hépatique ne serait pas atteinte. Dans notre milieu jusqu'ici, il nous a rendu grand service et, à notre avis, il mérite d'être étudié davantage.

BIBLIOGRAPHIE

1. DE CESARE, E., et PAOLETTI, G., Clinical trials with 5,5 - allyl-(2-methyl-propyl)-sodium-thiobarbiturate in general anæsthesia, *Italiana Gazzetta internazionale di medicina e chirurgia*, **50** : 1336, 1955.
2. GORDON, M. W., ALLEZ, B., et KILDUFF M. C. J., The effect of buthalitone sodium (transithal) on liver and kidney function in man, *Can. Anæsth. Soc. J.*, **4** : 21, (janv.) 1957.
3. MANNI, C., MORICCA, G., et OTTOLENGHI, R., First results of the clinical use of a new ultrarapid action barbiturate, the sodic salt of 5,5 - Allyl (2-methyl-propyl)-thiobarbiturate, *Min. Anæsth.*, **32** : 72, 1956.
4. MICHAEL, K., SZANTO, M. D., et LABARRE, J., Buthalitone sodium anæsthesia : drug consumption and serum studies, *Can. Anæsth. Soc. J.*, **4** : 338, (juil.) 1957.
5. NOBES, P., New short acting thiobarbiturate, *Lancet*, **I** : 797, (16 avril) 1955.
6. NOBES, P., New short acting thiobarbiturate, *Lancet*, **I** : 1296, (17 déc.) 1955.
7. POSTEL, M., Un nouvel anesthésique pour narcose de très courte durée, *Presse méd.*, **62** : 1539, (10 nov.), 1954.
8. RITTER, L., et SCHÆFFER, G., Baytinal, a new short period anæsthetic, *Münch. Med. Woch.*, **96** : 1259, 1954.
9. VOLLMER, H., et HAOF, O. E., Our experience with the new ultra-short period anæsthetic, Baytinal, *Die Medizinisch*, **49** : 561, 1954.

10. WEESE, H., et KOSS, F. H., Un nouvel anesthésique d'action ultra-brève, *Deutsche Medizinische Woch*, **79** : 601, (16 avril) 1954.

DISCUSSION

Le docteur Yves Rouleau demande si ce produit est connu sous un autre nom. Le docteur Déchène l'informe qu'il est encore connu dans le commerce sous les noms de Transital et de Baythynal.

MÉTICORTEN
DANS LE TRAITEMENT DE L'ÉPIDIDYMITÉ

par

Yves GOURDEAU, F.R.C.S. (C),

et

J.-J. BERNIER

du Service d'urologie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus

L'épididymite est une maladie dont le pronostic est bénin mais dont la symptomatologie très désagréable et l'évolution souvent longue ont toujours été un ennui tant pour le patient que pour l'urologiste traitant.

La plupart du temps, l'épididymite est secondaire à une infection urinaire remontant à l'épididyme par voie déférentielle. Aussi, une asepsie rigoureuse, une chimiothérapie préventive après les examens endoscopiques et la ligature peropératoire des canaux déférents au cours de la prostatectomie ont réduit considérablement le nombre de poussées d'épididymite.

Le traitement classique consiste à soulever le scrotum sur un sac de glace et à donner des antibiotiques et des analgésiques. Mais ce traitement est souvent décevant. La douleur, que l'on peut soulager temporairement par une infiltration de novocaïne du cordon spermatique, est tenace et s'accompagne d'une température élevée et oscillante pendant

les premiers jours pour faire place ensuite à un noyau inflammatoire dur et sensible qui tarde à involuer.

L'inefficacité thérapeutique de la chimiothérapie et des antibiotiques semble s'expliquer par la complexité anatomique de l'épididyme : un canal très long, replié sur lui-même et entouré d'une enveloppe très dense. Le drainage n'est pas favorisé et il se forme dans tous les replis de multiples petits abcès qui s'entourent d'une réaction inflammatoire constrictive qui isole une région faiblement vascularisée et mal drainée.

Le Mécicorten a été employé pour diminuer la réaction inflammatoire isolante et permettre aux antibiotiques administrés dès le début d'atteindre et de contrôler l'infection.

Les patients soumis à ce traitement sont moins souffrants et leur guérison est plus rapide. Voici trois cas typiques, présentés brièvement, illustrant bien, semble-t-il, l'efficacité du traitement conjoint au Mécicorten et aux antibiotiques.

J. L., 19 ans, souffre d'une épидидymite aiguë, depuis le 20 février 1956, sans cause connue. Il est traité avec de l'achromycine, de la pénicilline, de la streptomycine et du Mécicorten (5 mg au 8 h.). Il est peu souffrant et le gonflement ne dure pas. Le 21 mars le contenu scrotal est normal.

F. R., 33 ans, à la suite d'une dilatation pour un rétrécissement de fait à la suite de ce cathétérisme une poussée d'orchépididymite débutant le 7 mars 1956. Le patient est soumis au même traitement et le 18 mars 1956 son épидидyme et son testicule sont normaux. L'évolution rapide se fait avec très peu de douleur.

F. R., 33 ans, à la suite d'une dilatation pour un rétrécissement de l'urèthre est atteint d'une épидидymite aiguë. Il est fiévreux et frissonnant depuis deux jours. L'examen d'urine révèle la présence de pus. Il est traité aux antibiotiques, aux sulfamidés et au Mécicorten. Dix jours plus tard, ses urines sont normales et l'épididyme est aussi normal.

Il s'agit ici de trois cas choisis parmi un groupe d'une dizaine où l'infection est survenue en dehors de tout acte chirurgical. Nous n'avons pas employé de Mécicorten dans les cas d'épididymites secondaires aux prostatectomies par crainte d'entraver le processus de cicatrisation.

Nous l'avons aussi réservé pour les cas traités au début ; ce qui peut en partie expliquer l'évolution plus rapide vers la guérison complète. Un autre avantage de ce médicament semble aussi être le fait d'éviter la formation d'un noyau fibreux douloureux à évolution chronique.

BIBLIOGRAPHIE

FLORENCE, T. J.. Cortisone in the treatment of epididymitis *J. of Urology*,
75 : 133-135 1956.

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ANTICORPS INCOMPLETS *

par

Léo GAUVREAU

*professeur agrégé, assistant au département de bactériologie,
Faculté de médecine, université Laval*

DÉFINITION

On donne le nom d'anticorps « incomplet » ou « univalent » à une certaine catégorie d'anticorps pouvant s'unir à l'antigène correspondant, mais incapable d'entraîner l'accolement des particules antigéniques pour former des précipités ou des agglutinats.

HISTORIQUE

Cette notion d'anticorps incomplet remonte aux travaux d'Eisenberg et Volk (18). Dès 1902, ces auteurs avaient remarqué qu'un sérum agglutinant, soumis à l'action_{de} de la chaleur ou altéré par vieillissement,

* Travail reçu pour publication le 23 février 1956.

perdait la faculté d'entraîner l'agglutination de l'antigène homologue tout en conservant celle de s'y fixer. Ils constatèrent de plus que les bactéries traitées pendant une période d'une à deux heures avec un immunsérum homologue chauffé à 65°-70°C., n'étaient plus agglutinées par ce même sérum frais. Ils donnèrent à cet anticorps ainsi modifié le nom d'« agglutinoïde ». Et, s'appuyant sur la conception d'Erlich « à savoir que l'anticorps serait formé de deux fractions : l'une, l'haptophore, qui se fixe sur la bactérie ; l'autre, le zymophore, responsable de la floculation », ils conclurent que la transformation de l'anticorps en « agglutinoïde » serait due à la destruction du zymophore au cours du chauffage.

Vingt ans plus tard, Coca et Kelley (5) remarquèrent, au cours de la préparation de sérums expérimentaux anti-*Hemophilus influenzae*, qu'un de leurs sérums actif à titre assez élevé sur diverses souches du même type, n'agglutinait pas la souche homologue qui avait servi à la préparation de ce sérum. Ils démontrèrent alors que cette inhibition était due à une « substance inhibitrice spécifique » qui, se fixant sur l'antigène homologue, empêche l'action agglutinante des anticorps normaux, malgré la formation d'un complexe antigène-anticorps. Ils en conclurent que cette substance ne pouvait s'identifier aux « agglutinoïdes » (agglutinines modifiées) d'Eisenberg et Volk puisque, contrairement à ces dernières, cette « substance inhibitrice » disparaissait ou diminuait d'activité avec le vieillissement. De plus, son affinité pour l'antigène n'était pas plus marquée que celle de l'anticorps normal.

Jones (26) observe, en 1928, que des sérums de lapin anti-*Hogcholvers* et anti-*Bacillus abortus* (chauffés à 75°C. pendant 20 minutes) mélangés à ces bactéries, inhibent l'agglutination de ces dernières en présence d'un sérum correspondant non chauffé, mais conservent l'aptitude à fixer le complément. La même épreuve effectuée avec du sérum normal chauffé n'empêche pas l'agglutination. L'auteur démontre l'absorption de protéines sériques sur les bactéries par l'agglutination de bactéries sensibilisées, en présence d'un sérum précipitant antilapin.

En 1929, Shibley (44) rapporte que le chauffage à 67°C. pendant dix minutes d'un sérum anti-*Shiga* produit un phénomène de pro-zone et que les bactéries sensibilisées dans la zone d'inhibition (pro-zone)

cessent d'être agglutinées par un sérum actif. Il en conclut à la transformation d'agglutinines en « agglutinoïdes » désormais douées d'une plus grande affinité pour l'antigène correspondant que l'agglutinine intacte, mais incapables d'entraîner l'agglutination. Il refuse cependant d'admettre l'hypothèse d'Eisenberg et Volk.

Heidelberger et Kendall (23), en 1935, démontrent, dans le sérum de lapin anti-ovalbumine, l'existence d'anticorps qu'ils appellent anticorps de qualité inférieure (*low grade antibodies*), inaptes à provoquer la précipitation mais que l'on retrouve dans le complexe antigène-anticorps actif. Pappenheimer (39) et Heidelberger, Treffers et Mayer (24), signalent, en 1940, la formation d'un complexe antigène-anticorps complètement soluble lorsqu'on utilise le sérum prélevé dans les premiers stades de l'immunisation. Ce sérum, mélangé à un sérum de lapin fortement précipitant et à l'ovalbumine, inhibe la précipitation de ces deux derniers. Ces auteurs expliquent ce phénomène par la présence dans le sérum de cheval d'un anticorps qu'ils appellent « incomplet » ou « monovalent ». C'est-à-dire que cet anticorps étant muni d'un seul pôle actif (*reacting site*) serait incapable d'entraîner l'union des particules antigéniques. Travaillant dans le même sens, Klaczkowski (29) observe, en 1941, que les anticorps, chauffés en présence de la fraction « euglobuline » d'un antisérum, flocculent leurs antigènes ; alors que les complexes formés, lorsque les anticorps sont chauffés en présence des autres fractions sériques, tout particulièrement l'albumine, ne flocculent plus leurs antigènes, malgré qu'ils se combinent avec eux. Cette combinaison inhibe l'action flocculante des anticorps correspondants normaux. Des résultats identiques furent obtenus au moyen de la photo-oxydation. En 1938, Ross (42), en soumettant des sérums antipneumococciques de lapin et de cheval, ainsi que des sérums humains de groupe O (anti-A et anti-B) à l'action de la lumière en présence de bleu de méthylène, privait ces anticorps de leur pouvoir agglutinant, mais non de leur pouvoir sensibilisant. Tyler (46) obtenait, en 1945, les mêmes transformations d'anticorps complets en anticorps « univalents » par photo-oxydation en présence d'éosine.

A venir jusque-là, tous ces anticorps qu'on appelait incomplets, de grade inférieur ou univalents avaient été le résultat de transformations

artificielles au moyen d'agents physiques. Et ce n'est qu'après la découverte du facteur Rh, par Landsteiner et Wiener (32), que les chercheurs mirent en évidence dans le sérum humain la présence d'anticorps incomplets naturels. En mélangeant des sérums anti-Rh en vue de les concentrer par le relargage de la globuline, Diamond et Abelson (16), en 1944, remarquèrent que l'addition d'un sérum anti-Rh très actif (lequel agglutine les globules rouges Rh₁) à un sérum anti-Rh₀ également actif (agglutinant les globules Rh₁ et Rh₂) produisait un mélange inactif sur les globules rouges Rh₂.

Plus tard dans la même année, Race (40) et Wiener (48) observèrent le même phénomène et y reconnurent l'intervention d'anticorps « incomplets ». Race avait remarqué que si des globules rouges Rh₂Rh₂ ou Rh₂Rh étaient émulsionnés dans un mélange de sérums anti-Rh (standard agglutinant Rh₁ et Rh₂, et anti-Rh₁ n'agglutinant que Rh₁), l'agglutination qui devait être normalement due au sérum standard ne se produisait plus. Mais il ajoutait que le mélange n'était pas nécessaire à l'inhibition. Si les globules Rh₂ étaient suspendus dans le sérum anti-Rh₁ et puis séparés de ce sérum, lavés et mis en présence du sérum standard, ils demeuraient encore inagglutinables. Il donna le nom d'anticorps incomplet à cette substance inhibitrice et montre sa spécificité ; à savoir que cet anticorps était dirigé contre l'antigène D seulement. Les globules traités par cet anticorps demeuraient agglutinables par les anticorps complets anti-E et anti-C.

Quant à Wiener, il retrouva cet anticorps qu'il appela « bloquant » ou « monovalent » dans le sérum d'une femme qui avait donné naissance à un enfant érythroblastique. Il s'aperçut que ce sérum, qui n'agglutinait pas les globules Rh + donnait au titrage un phénomène de prozone assez marqué. Il montre aussi que ces anticorps incomplets pouvaient être décelés au moyen du *blocking test* qui consiste à rendre inagglutinables des globules rouges ORh par un sérum anti-Rh agglutinant, en les traitant d'abord par un de ces sérums inactifs.

En 1945, Coombs, Mourant et Race (6 et 7) imaginèrent de rechercher la présence des anticorps incomplets Rh absorbés sur les globules rouges, au moyen d'un sérum de lapin anti-globuline humaine suivant une méthode que Moreschi (35), en 1908, et Jones (26), en 1928, avaient

employée plusieurs années auparavant. Cette épreuve, maintenant très courante en sérologie et connue sous le nom d'épreuve de Coombs, consiste à faire agglutiner par un sérum de lapin, préalablement immunisé avec de la globuline sérique ou du sérum humain complet, des hématies sensibilisées par des anticorps anti-Rh et débarrassées du sérum par lavages. Cette technique s'avéra plus sensible que le *blocking test* dans le décèlement des anticorps incomplets et les auteurs remarquèrent que ce sérum agglutinait plus fortement les globules rouges sensibilisés par l'anticorps incomplet que par les agglutinines complètes.

Des recherches subséquentes sur les propriétés d'immunsérums préparés contre le sérum humain et ses différentes fractions protéiques permirent à Coombs et Mourant (8), en 1947, de conclure que dans le sérum de lapin, le facteur responsable de l'agglutination des hématies, sensibilisées par le sérum anti-Rh, devait être un anticorps antiglobuline dirigé presque entièrement sinon entièrement contre la gamma-globuline, et que, par conséquent, l'anticorps incomplet anti-Rh se retrouverait dans cette même fraction globulinique.

La vulgarisation de l'épreuve de Coombs rendit possible la découverte de nombreux autres types d'anticorps incomplets au cours de divers syndromes hémolytiques ainsi que dans certaines maladies infectieuses. Coombs, Mourant et Race (9), en 1946, rencontrent une agglutinine irrégulière du type bloquant chez une femme qui avait mis au monde des enfants atteints de maladie hémolytique; reconnaissant un facteur sanguin jusque-là non décrit, ils le nomment facteur Kell. La même année, Boorman et Dodd (2) mettent en évidence un anticorps incomplet, bloquant anti-A, dans le sérum de sujets ayant reçu des injections de substance A isolée de kystes pseudomucineux. Peu après, Boorman, Dodd et Loutit (3), Evans, Duane et Behrendt (19) et Sturgeon (45) constatent la présence d'anticorps incomplets, décelés par le test de Coombs, dans le sérum de malades atteints d'anémie hémolytique acquise. Sturgeon souligne que cet anticorps obtenu à l'état pur par élution, contrairement aux anticorps isolés jusque-là, n'est pas spécifique puisqu'il réagit avec tous les groupes du système ABO et Rh.

Vient ensuite la découverte par Malley et Hickey (45), en 1949, et Ferriman, Dacie et collaborateurs (21), en 1951, d'anticorps froids incom-

plets isolés du sérum de malades souffrant d'hémoglobinurie froide paroxystique essentielle. Notons cependant qu'entretemps, Dacie (13) avait retrouvé la présence d'auto-anticorps froids incomplets dans la plupart sinon dans tous les sérums normaux étudiés. L'application du test à l'antiglobuline de Coombs à l'étude du sérum d'un malade ayant fait une réaction hémolytique posttransfusionnelle, permit à Cutbush, Molli-son et Parkin (12) de reconnaître un nouveau système sanguin, le système Duffy, et de décrire un anticorps incomplet en ce qu'il était décelable uniquement par l'épreuve de Coombs indirecte.

Plus récemment, en 1951, Schuhardt, Woodfin et Knolle (43) mirent en évidence dans le sérum de malades souffrant de brucellose un facteur bloquant thermolabile décelable par l'épreuve indirecte de Coombs après chauffage à 56°C.

Enfin, en 1952, Carrière, Rufflé et Ducas (4) trouvent, chez des femmes ayant eu des grossesses conflictaires suivies d'accidents érythroblastiques, des « glutinines » (anticorps du type bloquant anti-B).

ÉTAT DE LA QUESTION

Plusieurs méthodes ont été décrites par différents auteurs dans le but de mettre en évidence les anticorps incomplets, c'est-à-dire les anticorps incapables de se manifester en milieu salin. La première méthode est le *blocking test* de Wiener (48) qui consiste à charger des globules rouges de l'anticorps incomplet ou bloquant pour les rendre inagglutinables par l'anticorps complet. La deuxième méthode est l'agglutination en milieu sérique ou albumineux proposée par Diamond et Denton (17) ; la troisième est le test au sérum antiglobuline de Coombs (6). Nous avons, enfin, l'utilisation de globules rouges partiellement digérés par la trypsine et décrite par Morton et Pickles (37).

L'emploi de ces différentes méthodes a permis à Hill, Habarman et Guy (25) de reconnaître dans un sérum anti-Rh, après séparation des différentes fractions sériques, trois catégories d'anticorps. Les auteurs classent dans la première catégorie, ou premier ordre, l'anticorps classique agglutinant en milieu salin. Le deuxième ordre comprend les anticorps bloquants, agglutinant en milieu sérique ou albumineux et

décelables par le test au sérum antiglobuline de Coombs. Ils donnent à ces anticorps le nom d'« agglutinoïdes ». Enfin, le troisième ordre d'anticorps appelés « cryptagglutinoïdes » comprend des anticorps dépourvus d'effet bloquant, décelables ou non en milieu albumineux et décelables par le test de Coombs. Mohn et Witebsky (33) reconnaissent eux aussi des catégories analogues, mais placent les anticorps décelables uniquement par le test de Coombs dans une quatrième classe.

Par l'étude électrophorétique des différentes fractions sériques, Hill et ses collaborateurs retrouvent l'agglutinine ordinaire, active en milieu salin, confinée uniquement dans la gamma-globuline. L'agglutinoïde ou anticorps bloquant se retrouve en très grande partie dans l'euglobuline avec quelques traces dans l'alpha-globuline et la bêta-globuline. Quant à la cryptagglutinoïde, elle se partage entre l'euglobuline et la bêta-globuline.

En ce qui regarde les autres variétés d'anticorps incomplets, Van Loghem, Stallman et Hart (44) ont essayé de différencier du point de vue qualitatif les différents types d'anticorps incomplets retrouvés dans le sérum de malades atteints de diverses formes d'anémies hémolytiques acquises. Ils en concluent finalement à une différence simplement quantitative. Dacie (14) rapporte que le sérum de lapin antiglobuline humaine absorbé par de petites quantités de gamma-globuline cesse d'agglutiner les hématies sensibilisées par un sérum anti-D ou par les anticorps « chauds » non spécifiques de l'anémie hémolytique acquise. Par contre, l'agglutination des hématies sensibilisées par les anticorps froids normaux, les anticorps froids de l'anémie hémolytique acquise (en forte concentration) et par la forme incomplète de l'anticorps anti-A, n'est neutralisée que par l'addition de fortes concentrations de gamma-globuline. D'après l'auteur, les premiers types d'anticorps incomplets seraient des gamma-globulines alors que les seconds n'en seraient pas. Crawford et Molli-son (10) observent que le sérum antiglobuline contient des anticorps actifs sur divers types d'anticorps incomplets, notamment les anticorps incomplets anti-Rh, anti-A, ceux de l'anémie hémolytique acquise et les anticorps froids normaux.

Renton (41) sépare, par absorption, le sérum de Coombs en deux fractions : une fraction I active sur l'anticorps incomplet Rh et une

fraction II active sur l'anticorps froid incomplet naturel. Il remarque, en plus, qu'il suffit d'ajouter de la gamma-globuline à la dilution de 1:4 000 à ce sérum pour inhiber la fraction I, alors que l'inhibition de la fraction II nécessite l'addition de gamma-globuline à l'état pur. D'après cet auteur, les anticorps incomplets du type antiKell et antiDuffy (Fy^a) ainsi que l'anticorps incomplet anti-A réagiraient avec la fraction I, alors que les iso-agglutinines anti-A réagiraient avec la fraction II, suggérant ainsi une certaine parenté entre l'anticorps incomplet naturel et l'iso-agglutinine anti-A.

* * *

Au cours de ce travail, nous nous sommes attaché tout particulièrement à l'étude d'un anticorps incomplet froid présent dans le sérum d'un malade souffrant d'hémoglobinurie froide paroxystique. Il s'agissait d'un homme âgé de 56 ans, non syphilitique, présentant, depuis environ deux ans, des crises d'hémoglobinurie paroxystique déclenchées par le froid, avec syndrome de Raynaud et un état d'anémie hémolytique chronique. Son sérum contenait des agglutinines froides actives jusqu'à la dilution de 1:250 000. L'agglutination était réversible à 37°C. La réaction de Donath-Landsteiner est négative. Enfin, la réaction de Coombs directe effectuée avec les sérums du commerce était positive. Notons cependant qu'au moment où nous avons entrepris ce travail, elle était déjà redevenue négative, malgré la persistance du processus hémolytique.

L'étude de cet anticorps comprend donc :

- I. La préparation, chez le lapin, d'un sérum anti-anticorps incomplet ;
- II. L'étude des propriétés de cet anticorps en vue d'une classification ;
- III. L'étude du rôle joué par cet anticorps dans l'hémolyse :
 1. Étude *in vitro* ;
 2. Étude *in vivo* :
 - a) Reproduction *in vivo* des phénomènes hémolytiques par l'injection d'hématies ;

b) Reproduction *in vivo* des phénomènes hémolytiques par injection du sérum ;

IV. Étude de la spécificité de l'anticorps incomplet :

1. A l'égard de différentes variétés d'érythrocytes ;
2. A l'égard des bactéries ;

V. Étude de la nature de cet anticorps :

1. Par la méthode de précipitation en milieu gélifié ;
2. Par la méthode immuno-électrophorétique.

I. PRÉPARATION D'UN SÉRUM ANTI-ANTICORPS INCOMPLET HFP
PAR L'INJECTION CHEZ LE LAPIN DE GLOBULES ROUGES HFP
CHARGÉS DE L'ANTICORPS INCOMPLET

Dans le but de faire une étude comparative de l'anticorps incomplet froid HFP (hémoglobulinurie froide paroxystique) avec les autres types d'anticorps incomplets, nous avons imaginé de préparer un sérum du type Coombs qui soit spécifique pour l'anticorps incomplet HFP et un sérum antiglobuline de Coombs. Nous avons donc procédé de la façon suivante:

1. *Sérum anti-HFP*

a) *Préparation de la suspension globulaire :*

Le sang, prélevé chez le malade à raison de dix cm³ en présence d'une solution d'héparine, est versé dans des tubes et immédiatement porté à 4°C. Après quelques heures à cette température, les globules sont lavés trois fois dans un volume d'environ 50 cm³ de soluté physiologique froid et trois fois dans du soluté à 37°C. afin de les débarrasser de toute trace d'agglutinines froides lesquelles sont rapidement éluées à cette température. Les lavages terminés, la purée globulaire est remise en suspension dans le soluté de façon à obtenir une dilution à dix pour cent.

b) *Immunisation des animaux :*

Les petites saignées sont effectuées chez le malade le vendredi de chaque semaine. Chaque prélèvement est divisé en deux portions : la première, inoculée aux lapins le jour même ; la deuxième, le lundi suivant.

Deux lapins sont immunisés de cette façon et reçoivent deux injections intraveineuses de dix cm³ chacune par semaine, pendant trois semaines consécutives. Ils sont ensuite saignés le dixième jour après la dernière injection.

Les sérums prélevés par ponction cardiaque sont complètement débarrassés de toutes leurs agglutinines antihumaines par absorption en présence de plusieurs volumes de purée de globules rouges humains AB, Rh positifs.

2. *Sérum antiglobuline*

Le sérum antiglobuline est préparé suivant la méthode préconisée par Mollison et ses collaborateurs (34). Deux lapins reçoivent, par voie intraveineuse, deux injections de deux cm³ de sérum humain complet par semaine, pendant trois semaines consécutives. Les animaux sont saignés une semaine après la dernière injection et les sérums sont absorbés en présence de globules rouges humaine AB, Rh positifs, jusqu'à disparition complète des agglutinines antiglobules rouges humains.

3. *Spécificité du sérum de lapin anti-HFP*

Les sérums anti-HFP et antiglobuline sont titrés en présence des globules rouges de deux malades souffrant d'hémoglobinurie froide paroxystique, c'est-à-dire le nôtre (HFP-G) et un deuxième (HFP-L) dont les globules rouges nous sont fournis par le docteur Long, de Montréal. A ceux-ci, nous ajoutons des globules rouges de groupe O, Rh positifs, sensibilisés avec du sérum HFP-G, anti-Rh et un sérum de malade souffrant d'anémie hémolytique acquise (AHA).

Sensibilisation des bématis. Après lavage, des globules rouges O, Rh positifs ou Rh négatifs, sont mis en présence des différents sérums non dilués et laissés en contact pendant trente minutes à 4°C. et une heure à 37°C. sauf dans le cas de sérum anti-Rh où la sensibilisation est effectuée à 37°C. seulement, pendant soixante minutes. Les globules sont ensuite lavés trois fois en eau physiologique à 37°C. et remis en suspension à deux pour cent.

Titrage. Les sérums sont élués de 1:1 à 1:2 048 dans plusieurs séries de tubes à hémolyse sous un volume de 0,2 cm³. A ces concentrations progressivement décroissantes de sérum, nous ajoutons 0,2 cm³ de

TABLEAU I

Étude de la spécificité du sérum anti-HFP

SÉRUM ANTI-HFP SPÉCIFIQUE	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024
Globules rouges HFP-G.....	4	4	4	4	4	3	3	3	1
Globules rouges HFP-L.....	4	4	4	4	4	3	2	1	1
Globules rouges sensibilisés HFP-G.....	4	4	4	4	4	3	1	—	—
Globules rouges sensibilisés AHA.....	4	4	3	2	1	—	—	—	—
Globules rouges sensibilisés Rh.....	4	3	—	—	—	—	—	—	—
SÉRUM ANTIGLOBULINES HUMAIN									
Globules rouges HFP-G.....	3	3	2	1	1	—	—	—	—
Globules rouges HFP-L.....	4	4	4	4	4	3	2	1	—
Globules rouges sensibilisés HFP-G.....	3	—	—	—	—	—	—	—	—
Globules rouges sensibilisés AHA.....	4	4	3	3	1	—	—	—	—
Globules rouges sensibilisés Rh.....	4	4	3	3	1	—	—	—	—

suspension à deux pour cent de globules de malades et de globules sensibilisés par tube. Les mélanges sont laissés à la température du laboratoire pendant vingt minutes et centrifugés à 1 000 tours à la minute pendant une minute.

RÉSULTATS :

On remarque au tableau I que le sérum anti-HFP agglutine au même titre de 1:1 024 les globules HFP-G et HFP-L, ce qui confirme nos prévisions, car nous sommes en présence de deux syndromes cliniques identiques. Une différence marquée existe cependant entre l'agglutination des globules rouges sensibilisés par le sérum HFP et le sérum anti-Rh. Le sérum anti-HFP agglutine les globules rouges sensibilisés HFP au titre de 1:256 alors qu'il ne dépasse pas 1:8 en présence de globules sensibilisés Rh. Et, inversement, le sérum antiglobuline n'agglutine les globules rouges sensibilisés HFP qu'à la dilution de 1:4 alors que les globules rouges sensibilisés Rh sont agglutinés à 1:64.

On retrouve le même écart dans le titre agglutinant de ces deux sérums vis-à-vis des globules rouges HFP-G : alors que le sérum anti-HFP agglutine ces hématies à la dilution de 1:1 024, le sérum antiglobuline ne dépasse pas 1:64. Par contre, les globules rouges sensibilisés HFP-L et AHA réagissent au même titre avec les deux sérums. Il s'ensuit toutefois que si cet antisérum HFP ne semble pas offrir d'avantage sur le sérum antiglobuline dans la recherche des anticorps incomplets, il est, après dilution, suffisamment spécifique pour permettre de différencier la cryptagglutinoïde HFP des autres anticorps. On remarque, en effet, qu'à une dilution aussi faible que 1:10, nous pouvons le distinguer de l'agglutinoïde Rh. Dilué à 1:128, ce sérum n'agglutine plus que les globules rouges sensibilisés HFP, que la sensibilisation ait eu lieu *in vivo* ou *in vitro*. Ajoutons enfin qu'en raison de la faible sensibilité de la cryptagglutinoïde HFP à l'égard du sérum antiglobuline, le sérum anti-HFP devait s'avérer pour nous un précieux instrument de travail au cours des expériences subséquentes.

II. ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS DE L'ANTICORPS FROID HFP

Cette étude a porté sur la recherche des caractères suivants : la thermo-résistance, l'agglutination en milieu salin, l'agglutination en

milieu albumineux, l'agglutination des hématies trypsinisées, l'action bloquante et le test de Coombs.

MÉTHODE :

Nous utilisons toujours des globules rouges du groupe O, Rh positifs. Dans les cas où le sérum complet est employé, les globules sont lavés après sensibilisation de façon à bien les débarrasser de toute trace d'agglutinine froide ainsi que des autres protéines sériques.

1. *Sensibilisation des globules rouges normaux par le sérum frais*

Des hématies sont lavées trois fois en soluté physiologique et remises en suspension à la concentration de deux pour cent. Une partie de cette suspension est mélangée à une égale partie de sérum HFP et le tout maintenu en contact pendant trente minutes à 4°C. et une heure à 37°C. Après ces deux phases de sensibilisation, les hématies sont lavées trois fois dans du soluté à 37°C. et remises en suspension à deux pour cent. Une égale quantité de sérum frais de cobaye dilué à 1:10 est ajoutée à la suspension et le mélange est porté à 4°C. pendant soixante minutes et à 37°C. pendant soixante minutes. Les globules sont ensuite centrifugés afin d'observer l'intensité de l'hémolyse dans le liquide surnageant.

Dans le cas des sérums chauffés à 56°C., la phase de sensibilisation à froid est prolongée d'une heure supplémentaire.

2. *Préparation des éluats d'anticorps incomplet*

L'anticorps incomplet HFP est élué des globules rouges du malade par chauffage à 56°C. pendant cinq minutes. Deux cm³ de purée globulaire, mélangés à un égal volume de soluté physiologique, sont ainsi chauffés, centrifugés et le liquide surnageant recueilli et puis congelé jusqu'au moment de l'emploi.

3. *Digestion tryptique des hématies*

Les hématies sont trypsinisées d'après la méthode de Morton et Pickles (37). Un gramme de trypsine (Difco) est dilué dans 100 cm³

d'une solution d'acide chlorhydrique N/20. Au moment de l'emploi, un cm³ de cette solution est dilué dans neuf cm³ d'une solution isotonique tamponnée à pH 7,7 avec des sels de phosphate. A un cm³ de cette solution, 0,2 cm³ de purée globulaire est ajouté et le mélange placé au bain-marie à 37°C. pendant une heure. Les hématies trypsinisées sont ensuite lavées deux ou trois fois dans la solution saline et remises en suspension à deux pour cent.

4. La solution d'albumine

La solution utilisée est de l'albumine bovine (Armour) diluée à 20 pour cent et le sérum antiglobuline humain de Coombs est un sérum du commerce très actif sur les globules rouges sensibilisés par le sérum anti-D.

TABLEAU II

Propriétés de l'anticorps incomplet froid HFP
(Étudiées en présence de globules rouges normaux)

	G. R. NORMAUX EN SOLUTÉ SALIN	G. R. NORMAUX EN ALBUMINE	HÉMO- LYSE	COOMBS	ANTI- HFP	ACTION BLOQUANTE
Après sensibilisation par sérum frais et lavage.....	—	—	(c') —	—	+	—
Après sensibilisation par le sérum chauffé à 56°C. pendant 5 min.	(c') * — —	(c') — —	— —	(c') — —
56°C., pendant 30 min.....	(c') — —	(c') — —	— —	(c') — —
Éluat chauffé à 56°C. pendant 5 min à 56°C. pendant 30 min.	— —	— —	(c') — (c') —	— —	— —

* (c') = Complément.

RÉSULTATS :

Le tableau II résume les résultats obtenus : on peut voir que les globules rouges normaux sensibilisés par le sérum HFP frais et débarrassés des agglutinines froides par lavages à 37°C. ne sont agglutinés ni en milieu salin, ni en milieu albumineux. Ils ne subissent pas, non plus, la

lyse malgré l'addition de complément et un séjour de deux heures à 4°C. et d'une heure à 37°C. Les globules rouges ainsi sensibilisés ne sont pas agglutinés par le sérum de Coombs mais le sont fortement par notre sérum anti-HFP spécifique.

Le sérum HFP complet, chauffé pendant cinq minutes seulement, perd la faculté de sensibiliser les hématies normales en dépit de l'addition de complément, tel qu'en témoigne la réaction négative à l'antisérum HFP. L'obtention à l'état pur de l'anticorps incomplet, par élution, démontre aussi que la neutralisation, par le chauffage, du pouvoir fixateur de cet anticorps sur les globules rouges normaux, est bien due à l'altération de l'anticorps incomplet et non pas à l'intervention de substances inhibitrices présentes dans le sérum.

Le sérum chauffé à 56°C. (tableau III) même pendant 30 minutes, conserve cependant la faculté de sensibiliser les hématies trypsinisées et

TABLEAU III

Propriétés de l'anticorps incomplet froid HFP
(Étude sur les hématies trypsinisées)

	AGGLUTINATION	HÉMOLYSE	ANTI-HFP
Sérum à 56°C. pendant 5 min	(c') +	(c') +	(c') -
	+	-	-
56°C. pendant 30 min.	(c') +	(c') +	(c') -
	+	-	-
Éluat à 56°C. pendant 5 min.	+	(c') -
		-	
56°C. pendant 30 min	+	(c') -
		-	

d'en provoquer la lyse. Le complément est nécessaire à la lyse mais non pas à l'agglutination. L'éluat contenant uniquement l'anticorps incomplet, se fixe aussi sur les hématies trypsinisées. Dans ce cas, cepe-

dant, les globules rouges et l'éluat doivent être gardés en présence pendant au moins deux heures à 4°C. pour obtenir une agglutination qui est réversible à 37°C. Cette dernière observation explique donc la réaction négative au sérum anti-HFP sur les globules rouges trypsinisés et sensibilisés avec le sérum complet par l'éluat de l'anticorps au cours des lavages à 37°C. On remarque aussi que, contrairement au sérum complet, l'éluat n'est plus hémolytique sur les globules rouges trypsinisés malgré l'adjonction de complément. Ajoutons enfin que cet anticorps incomplet est dépourvu d'effet bloquant puisque nous n'avons pas observé le moindre phénomène de zone au cours des titrages de la cryo-agglutinine et que le titre de ces agglutinines n'est pas augmenté en milieu albumineux.

Nous pouvons conclure qu'un tel anticorps qui n'est pas bloquant n'agglutine pas en milieu albumineux et n'est décelable que par le sérum anti-HFP et l'agglutination des globules rouges trypsinisés doit se classer dans la catégorie des cryptagglutinoïdes ou plus exactement, à notre avis, parmi les anticorps de quatrième ordre de Witebski (33).

III. ÉTUDE DU ROLE JOUÉ PAR L'ANTICORPS INCOMPLET FROID DANS L'HÉMOLYSE

1. Étude « *in vitro* »

Comme nous l'avons signalé plus haut, l'expérience *in vitro* démontre bien que l'anticorps incomplet purifié demeure incapable à lui seul de provoquer la lyse des érythrocytes, même trypsinisés. D'autre part, le sérum HFP débarrassé de l'anticorps incomplet par absorption et désormais incapable de sensibiliser les globules rouges normaux, tel que démontré avec l'antisérum HFP, n'entraîne pas la lyse des hématies normales, malgré un fort titre en cryo-agglutinines. A elles seules, ces deux notions seraient de nature à nous faire croire à la nécessité d'une association de ces deux types d'anticorps au phénomène d'hémolyse. Cette hypothèse paraissait d'autant plus vraisemblable que l'addition de sérum frais de cobaye à des globules rouges normaux mélangés au sérum HFP provoque un certain degré d'hémolyse. Pour essayer de

préciser ce point, nous avons comparé l'aptitude hémolytique des hématies du malade avec celle d'hématies normales sensibilisées *in vitro* après addition de complément.

MÉTHODE :

Sensibilisation des hématies normales. Des hématies de groupe O sont mélangées à une égale quantité de sérum HFP dilué à 1:8, prélevé depuis quelques heures et ayant un titre sensibilisant à 1:32. Après un contact de trente minutes à 4°C. et d'une heure à 37°C. les globules sont lavés dans plusieurs volumes de soluté salin à 37°C. Les hématies du malade sont simplement lavées quatre fois dans un grand volume de soluté à la même température.

Le sérum frais de cobaye est dilué à 1:10 (dilution à laquelle il n'agglutine plus les globules rouges humains B) et ajouté à un égal volume de suspension globulaire à deux pour cent. Les mélanges sont placés au bain-marie à 37°C. pendant une heure et puis centrifugés.

Deux tubes témoins contiennent les suspensions globulaires additionnées d'une égale quantité de soluté isotonique, sans complément.

TABLEAU IV

Aptitude hémolytique des hématies sensibilisées « in vivo » et « in vitro »

HÉMATIES	HÉMOLYSE
HFP + C'*	+
HFP	-
Globules normaux sensibilisés HFP + C'	-
Globules normaux sensibilisés HFP	-

* C' = complément.

RÉSULTATS :

Nous constatons au tableau IV que seules les hématies du malade, c'est-à-dire les hématies sensibilisées *in vivo* et débarrassées de toute trace

d'agglutinine froide sont hémolysées en présence de complément alors que les hématies sensibilisées *in vitro* même avec un sérum très frais demeurent intactes.

Il ressort de ces dernières notions que l'anticorps incomplet froid peut être seul responsable de l'hémolyse des globules rouges normaux à condition toutefois que la sensibilisation des hématies soit effectuée *in vivo*.

Ces observations nous ont donc incités à étudier chez le lapin le comportement des hématies HFP et des hématies normales sensibilisées *in vitro* ainsi que l'action du sérum HFP sur les globules rouges de cet animal.

2. Reproduction « *in vivo* » des phénomènes hémolytiques

a) *Injection intraveineuse de globules rouges HFP et de globules rouges normaux sensibilisés par le sérum HFP :*

MÉTHODE :

i) Les globules rouges HFP prélevés le jour même de l'expérience, sont lavés quatre fois en soluté physiologique à 37°C., remis en suspension dans dix cm³ de soluté de façon à donner une suspension à 20 pour cent, et injectés à un lapin par voie intraveineuse.

ii) Un deuxième lapin de même poids reçoit, par la même voie, dix cm³ d'une suspension de globules rouges O à 20 pour cent préalablement sensibilisés par du sérum HFP très frais et lavés quatre fois dans un grand volume de soluté physiologique à 37°C.

iii) Deux autres lapins reçoivent respectivement dix cm³ de suspension d'hématies normales non sensibilisées, l'un de groupe B et l'autre de groupe O. Ces deux animaux témoins doivent servir à déceler toute hémolyse imputable à des hétéro-agglutinines naturelles anti-humaines.

iiii) Enfin, comme deuxième mesure de précaution, le sérum de tous ces animaux est examiné pour la recherche des agglutinines anti-humaines avant l'injection des suspensions d'hématies. Dans tous les cas les recherches sont négatives.

v) Après l'injection, les animaux sont immédiatement placés à -2°C . pendant trente minutes, ramenés ensuite à la température du laboratoire pour une autre demi-heure et, enfin, cathétérisés pour la recherche de l'hémoglobine dans les urines.

TABLEAU V

*Reproduction de l'hémolyse chez le lapin
par l'injection d'hématies sensibilisées et lavées*

	URINES	HÉMATEST	PLASMA
Globules rouge HFP	Brunâtres	+++	Rosé
Globules rouge O sensibilisés <i>in vitro</i>	Brunâtres	+++	Rosé
Globules rouges B normaux	Normales	-	Normal
Globules rouges O normaux	Normales	-	Normal

RÉSULTATS :

Nous constatons (tableau V) que les deux lapins qui ont reçu des hématies sensibilisées *in vivo* et *in vitro* ont également hémolysé ces globules chargés uniquement de l'anticorps incomplet en dépit de l'absence totale d'agglutinines antihumaines chez ces animaux. L'hémolyse, qui nous est révélée par la présence d'hémoglobine dans les urines, n'apparaît pas chez les animaux témoins injectés avec des globules rouges normaux, qu'ils soient du groupe O ou du groupe B. On remarque aussi que les hématies de groupe O sensibilisées *in vitro* subissent une lyse aussi intense que les hématies de groupe B sensibilisées *in vivo*, ce qui élimine donc l'hypothèse d'une plus grande affinité de l'anticorps pour les érythrocytes du groupe B.

Par ailleurs, cette expérience confirme la première partie de notre hypothèse à savoir que la cryptagglutinoïde froide suffirait à elle seule à provoquer l'hémolyse des hématies normales (non trypsinisées). Cependant, si la sensibilisation *in vivo* est nécessaire à la lyse *in vitro* par l'anticorps incomplet seul, cette condition n'est pas indispensable à la lyse *in vivo*.

b) *Reproduction « in vivo » des phénomènes hémolytiques par injection intraveineuse de sérum HFP :*

MÉTHODE :

L'expérience comprend sept lapins dont six reçoivent quatre cm³ de sérum par voie intraveineuse dans les conditions suivantes :

- Lapin 1. Sérum frais HFP (hémoglobinurie froide paroxystique) ;
- Lapin 2. Sérum HFP frais préalablement réchauffé à 37°C. ;
- Lapin 3. Sérum HFP inactivé à 56°C. pendant trente minutes ;
- Lapin 4. Plasma HFP prélevé en présence d'héparine ;
- Lapin 5. Sérum normal provenant d'un sujet de même groupe que le malade ;
- Lapin 6. Sérum normal de même groupe inactivé à 56°C. pendant trente minutes ;
- Lapin 7. Ce lapin, qui doit servir de témoin au cours des séances de refroidissement, ne reçoit rien du tout.

A l'exception de l'animal n° 2, tous les animaux sont exposés au froid, à une température de 0°C. à 5°C., pendant une demi-heure. L'exposition à basse température, effectuée en hiver, est accompagnée de frictions des oreilles avec de la neige. Les animaux sont ensuite ramenés à la température du laboratoire et examinés trente minutes après la fin de la séance de refroidissement. Le lapin n° 2 destiné à vérifier la nécessité du refroidissement au cours du processus pathologique est maintenu à 29°C. pendant toute la durée de l'expérience. Notons ici qu'afin d'éliminer toute cause d'erreur imputable au froid, nous avons la précaution de réchauffer le sérum, ainsi que la seringue et l'aiguille avant de pratiquer l'injection intraveineuse. Cet animal est examiné trente minutes après l'injection du sérum.

EXAMEN DES ANIMAUX :

Avant l'injection d'épreuve, tous les animaux subissent un examen de contrôle qui consiste en un cathétérisme de la vessie et un hémocrite. Pour ce dernier examen, nous utilisons la microméthode de Van Alen et le sang est prélevé à la veine marginale de l'oreille, après section de la veine au moyen d'un bistouri. Après l'injection du sérum, nous ajoutons à ces deux examens l'examen du plasma sanguin prélevé par ponction cardiaque.

TABLEAU VI

Reproduction des phénomènes bémolytiques chez le lapin avec le sérum HFP

LAPINS	SÉRUM	TEMP. D'ÉPREUVE	AVANT L'ÉPREUVE		APRÈS L'ÉPREUVE		PLASMA
			Urines	Hémat.	Urines	Hémat.	
1.....	HFP (frais)	2°C.	Normal	43	Rouge vin	28	Rouge vin
2.....	HFP (37°C.)	29°C.	Normal	39	Rouge vin	41	Rouge vin
3.....	HFP (56°C.)	5°C.	Normal	52	Normal	32	Normal
4.....	Plasma HFP	3°C.	Normal	42	Rouge vin	36	Rouge orangé
5.....	Normal	2°C.	Normal	43	Normal	35	Normal
6.....	Normal (56°C.)	5°C.	Normal	42	Normal	29	Normal
7.....	Nil	2°C.	Normal	42	Normal	46	Normal

RÉSULTATS :

Le tableau VI résume cette expérience qui est reprise une seconde fois avec des résultats identiques. On constate donc que le sérum HFP frais, injecté à la dose de quatre cm³ seulement, provoque chez le lapin, comme chez l'être humain, une destruction rapide et brutale des hématies ainsi qu'en témoignent l'hémoglobinurie et la coloration rouge vin du plasma. L'injection d'une égale quantité de sérum humain provenant d'un sujet de même groupe sanguin et assez riche en hétéro-agglutinines naturelles antilapin n'entraîne pas la destruction des hématies du lapin. L'hémolyse ne peut donc être attribuable à ces agglutinines d'autant plus que, comme nous le verrons plus loin, le sérum HFP chauffé à 56°C. pendant trente minutes devient inactif alors que les hétéro-agglutinines ne sont pas touchées par cette température. Il ne peut s'agir non plus d'anticorps du type Forssman étant donné que les globules rouges du lapin ne possèdent pas cet antigène. Mais, contrairement à ce qu'on observe chez l'humain, le refroidissement n'est pas nécessaire à la lyse des globules rouges du lapin. L'animal n° 2 qui est maintenu à 29°C. durant toute la durée de l'expérience fournit des signes d'hémolyse aussi intenses que l'animal soumis au froid.

L'inaptitude du sérum HFP, inactivé à 56°C. pendant 30 minutes, à provoquer l'hémolyse n'est certainement pas due à la destruction de l'alexine, étant donné que cette perte est amplement compensée par l'alexine présente dans le plasma du lapin.

L'hémoglobinurie observée chez le lapin ayant reçu du plasma HFP démontre bien que l'inactivation du plasma par l'héparine est plutôt l'effet d'un blocage que d'une destruction de l'anticorps. La réaction serait rendue possible *in vivo* par la dilution de l'anticoagulant dans la circulation.

Le fait que le chauffage prive le sérum HFP de ses propriétés lytiques *in vivo*, malgré la persistance de la cryoagglutinine qui est thermostable, nous incite, une fois de plus, à considérer la cryptagglutinoïde comme étant la substance thermolabile responsable de l'hémolyse.

Nous ne tenons pas compte des chiffres fournis par l'hématocrite dans l'interprétation de nos résultats en raison des facteurs d'erreur que comporte cette méthode. On remarque, par exemple, que dans le cas du lapin n° 2, nous assistons à une légère augmentation de l'hématocrite

et non pas à une chute comme dans le cas du lapin n° 1, alors que ces deux animaux ont donné des signes d'hémolyse identiques. D'autre part, chez le lapin n° 3 qui a reçu du sérum inactivé et n'a présenté aucune hémoglobinurie, nous observons une chute de l'hématocrite de 20. Nous observons aussi une augmentation chez l'animal qui reçut le même sérum inactivé.

Les résultats obtenus chez le lapin avec le sérum HFP nous incite à étendre cette expérience à d'autres animaux de plus petite taille. Malheureusement, nous devons abandonner ce projet étant donné que la seule méthode d'investigation possible dans ces cas est l'étude de l'hématocrite par la micro-méthode. Les autres moyens étant traumatisants risquent d'invalider nos observations. Quant aux animaux de plus forte taille, il n'en est pas question parce que cela nécessiterait de trop fortes quantités de sérum. Nous limitons donc l'étude de l'anticorps incomplet HFP sur les hématies de ces animaux à des épreuves *in vitro*.

III. ÉTUDE DE LA SPÉCIFICITÉ DE L'ANTICORPS INCOMPLET FROID

1. Essais de sensibilisation de globules rouges de provenance animale

PRINCIPE :

Des essais préliminaires effectués sur des globules rouges de mouton, lapin, cobaye, bœuf, rat, souris et poule, ayant révélé la présence dans le sérum HFP d'hétéro-agglutinines naturelles actives à 37°C. sur la plupart de ces hématies, la méthode de sensibilisation directe ne peut être utilisée. Et comme dans presque tous les cas, le titre en hétéro-agglutinines est supérieur au titre sensibilisant, il est impossible d'obvier à cet inconvénient en diluant le sérum. Il ne peut être question, non plus, d'utiliser des éluats d'anticorps incomplet vu l'inaptitude de cet anticorps à se fixer sur les globules rouges normaux même en présence de complément.

Ces difficultés sont contournées en procédant de façon indirecte, c'est-à-dire par absorption du sérum HFP sur les différents types d'hématies pour ensuite apprécier son pouvoir sensibilisant sur les globules rouges humains de groupe O.

TECHNIQUE :

a) *Titrage du pouvoir sensibilisant du sérum HFP :*

Le sérum est dilué de 1:4 à 1:128 dans le soluté physiologique et chaque dilution est mélangée à un égal volume d'une suspension à deux pour cent de globules rouges humains ORh positifs. Les mélanges sont laissés en contact pendant deux heures (une heure à 4°C. et une heure à 37°C.) après quoi les globules sont lavés quatre fois en eau physiologique à 37°C. et remis en présence du sérum de lapin anti-HFP spécifique.

Les résultats obtenus se lisent ainsi :

1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
4	4	3	1	—	—

Afin de rendre plus évidente la fixation de l'anticorps incomplet sur les globules rouges d'animaux, nous utilisons le sérum dilué à 1:4. Aussi, en travaillant avec un sérum assez concentré nous évitons de prendre pour de l'absorption ce qui pourrait être le résultat de la dilution du sérum au cours des manipulations.

b) *Absorption du sérum HFP par les globules rouges d'animaux :*

Des globules rouges de mouton, lapin, bœuf, cobaye, rat, souris et poule sont lavés de façon à faire disparaître toute trace de sérum et finalement ramenés à 0,4 cm³ de purée dans des tubes à centrifuger coniques. Chaque purée est additionnée d'un égal volume de sérum dilué à 1:4. Ayant remarqué que le sérum HFP hémolyse les hématies du lapin maintenu à 29°C. au même titre que celles du lapin soumis au froid, nous préparons deux séries identiques dont une est placée à 37°C. pendant 60 minutes et l'autre à 4°C. pendant 60 minutes et puis à 37°C. pendant encore 60 minutes. Le premier témoin consiste en un mélange de globules rouges ORh positifs et de sérum HFP, alors que le deuxième est simplement une dilution de sérum HFP en soluté physiologique soumise aux températures d'absorption. Cette précaution devrait nous permettre d'apprécier tout affaiblissement possible du sérum HFP qui serait indépendant des phénomènes d'absorption.

Une fois l'absorption terminée, les mélanges sont centrifugés pendant 15 minutes à 1 500 tours par minute et les liquides surnageants récupérés.

c) *Sensibilisation de globules rouges humains ORb positifs par les liquides surnageants :*

Chaque liquide surnageant est mélangé à une égale quantité de globules rouges humains ORh positifs en suspension à deux pour cent et les mélanges sont portés à la glacière à 4°C., pendant soixante minutes et puis à 37°C. pendant une autre heure. Les deux phases de sensibilisation terminées, les globules sont lavés trois fois en soluté isotonique à 37°C., remis en suspension à deux pour cent et additionnés de sérum de lapin anti-HFP spécifique.

d) *Détermination de la sensibilisation à l'aide du sérum anti-HFP :*

Un seul tube est utilisé pour chaque suspension globulaire. A deux gouttes (pipette Pasteur) de suspension globulaire nous ajoutons deux gouttes de sérum anti-HFP. Les mélanges sont laissés à la température

TABLEAU VII

Pouvoir sensibilisant du sérum HFP éprouvé sur les hématies humaines, après absorption par les hématies animales

HÉMATIES	TEMPÉRATURE D'ADSORPTION	
	37°C.	4°C. et 37°C.
Humain O.....	++++	—
Bœuf.....	++++	—
Mouton.....	++++	—
Lapin.....	—	—
Cobaye.....	—	—
Rat.....	++++	++++
Souris.....	++++	++++
Poule.....	++++	++++
Sérum $\frac{1}{4}$	++++	++++

du laboratoire pendant vingt minutes, centrifugés à 1 000 tours par minute pendant une minute et observés pour la recherche de l'agglutination.

RÉSULTATS :

Les signes + (tableau VII) indiquent que le sérum HFP a conservé son pouvoir sensibilisant, alors que les signes - signifient qu'il l'a perdu. Autrement dit, au cours de la sensibilisation de première instance, certains globules rouges n'ont pas fixé l'anticorps incomplet froid, le laissant libre de venir sensibiliser les globules rouges humains, alors que d'autres l'ont fixé.

On constate donc que l'anticorps incomplet présent dans le sérum HFP n'est pas dirigé spécifiquement contre les globules rouges humains et que, au contraire, il se fixe sur les hématies des différentes espèces animales, notamment : le mouton, le lapin, le cobaye et le bœuf. Il est sans action sur les globules rouges de rat, souris et poule. De plus, une constatation qui ne manque pas d'intérêt, la phase de sensibilisation à 4°C., nécessaire dans le cas des globules humains, de bœuf et de mouton, n'est pas indispensable à la fixation de l'anticorps sur les globules de lapin et de cobaye. Cette épreuve confirme donc ce que nous avons observé *in vivo* chez le lapin.

En 1948, Morgan et Watkins (36) isolèrent des globules rouges humains du groupe O un antigène qu'ils appelèrent substance H. Cette substance se retrouvait aussi dans les globules A, B et AB mais en moins grande quantité. Selon ces auteurs, les hétéro-agglutinines présentes dans le sérum de bœuf normal et actives sur les globules rouges humains O seraient des agglutinines anti-H et non pas anti-O. Récemment, Crawford, Cutbush et Mollison (11) affirmaient que l'anticorps froid incomplet présent dans tous les sérums normaux avait la spécificité de cet antigène H de Morgan et Watkins.

Il nous semblait donc peu concevable que l'anticorps incomplet HFP à l'instar de l'agglutinoïde froide normale soit dirigé spécifiquement contre l'antigène H, à moins que cette substance ne se retrouve à la fois dans les hématies du bœuf, du lapin, du mouton et du cobaye. Afin de nous en convaincre, nous eûmes l'idée de rechercher cet antigène dans ces différents types de globules rouges en absorbant les agglutinines anti-

TABLEAU VIII

*Essai d'absorption des agglutinines de bœuf antihumaines
par les bématies de lapin, mouton et cobaye*

	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256
Avant absorption.....	++++	++++	++++	++++	+++	++	+	+	-
Après absorption par :									
Globules rouges de bœuf.....	++++	++++	++++	++++	+++	+++	++	+	-
Globules rouges de lapin.....	++++	++++	++++	++++	+++	+++	+++	++	-
Globules rouges de cobaye.....	++++	++++	++++	++++	+++	+++	+++	++	-
Globules rouges de mouton.....	++++	++++	++++	++++	++++	+++	++	-	-

humaines O présentes dans le sérum de bœuf, par ces mêmes globules rouges.

MÉTHODE :

Un sérum de bœuf, doué d'un pouvoir agglutinant sur les globules rouges humains O de 1:128, est inactivé à 56°C. pendant trente minutes. A 0,5 cm³ de ce sérum est ajouté 0,5cm³ de purée globulaire concentrée. Les mélanges sont laissés à la température du laboratoire pendant trente minutes et puis centrifugés. Les liquides surnageants sont alors récupérés et titrés en présence d'hématies O Rh positifs en suspension à un pour cent. Les tubes d'épreuve sont placés à la température du laboratoire pendant trente minutes, centrifugés à 1 000 tours à la minute pendant une minute et examinés pour la recherche de l'agglutination.

Témoins. Afin d'apprécier toute diminution dans le titre agglutinant imputable à la dilution du sérum par le liquide contenu dans la purée, le sérum est mélangé à un égal volume de purée de globule de bœuf et titré parallèlement aux autres liquides surnageants.

RÉSULTATS :

Il ne semble pas, d'après cette expérience (tableau VIII), si le sérum de bœuf contient réellement des agglutinines anti-H, que les globules de bœuf, de mouton, de lapin et de cobaye possèdent cet antigène, étant donné que le sérum de bœuf absorbé par ces globules rouges conserve entièrement son pouvoir agglutinant à l'égard des hématies humaines ORh positives.

Ces résultats n'infirmement toutefois pas l'idée d'une affinité de l'anticorps HFP pour la substance H, mais démontrent bien le peu de spécificité de cet anticorps. Encouragé par ces résultats et la notion mise en évidence par Lambert (31) et par Morgan et Watkins (36), à savoir que le *Shigella dysenteriae* possède aussi l'antigène H présent dans les globules rouges humains O, nous avons décidé de rechercher l'affinité de cet anticorps à l'égard du bacille de Shiga. Mais, en partant du point de vue qu'une infection, même inapparente, aurait pu être à l'origine de tels anticorps, et que, d'autre part, l'infection à bacille de Shiga est extrêmement rare dans notre pays, nous avons jugé à propos d'étendre cette étude aux microbes commensaux de l'homme.

IV. ÉTUDE DE LA SPÉCIFICITÉ DE L'ANTICORPS INCOMPLET HFP A L'ÉGARD DES BACTÉRIES

PRINCIPE DE LA MÉTHODE :

Il s'agit ici de procéder suivant la même méthode que nous avons utilisée avec les globules rouges d'animaux. La technique consiste à mélanger le sérum HFP sur différentes suspensions bactériennes. Après un temps jugé suffisant, les mélanges sont centrifugés et les liquides surnageants sont remis en présence de globules rouges humains afin d'apprécier leur pouvoir sensibilisant.

TECHNIQUE :

a) Bactéries utilisées :

Nous ajoutons au *Shigella dysenteriae* les microbes suivants : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus hemolyticus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis*, *Neisseria catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Diplococcus pneumoniae*, type I, et le *Candida albicans*. Toutes ces bactéries, à l'exception du *Candida albicans*, sont cultivées en bouillon-cerveille (*Difco*) additionné de sérum de bœuf. Le *Candida albicans* est cultivé sur milieu de Sabouraud. Les cultures sont maintenues à l'étuve à 37°C. pendant 48 heures, après quoi elles sont centrifugées à haute vitesse de façon à donner des suspensions épaisses. Les suspensions sont ensuite stérilisées à 63°C. pendant une heure.

b) Absorption du sérum par les suspensions bactériennes :

Le sérum HFP, titré immédiatement avant l'expérience, et ayant un pouvoir sensibilisant de 1 à 1:32 - 1:64, est réparti à raison de 0,1 cm³ dans une série de tubes coniques à centrifuger. Chaque tube reçoit 0,3 cm³ d'une des suspensions bactériennes, donnant ainsi une dilution du sérum n'excédant pas 1:4. Les mélanges sont placés à 4°C. pendant une heure et puis à 37°C. pendant une autre heure. La deuxième phase d'absorption terminée, les mélanges sont centrifugés à grande vitesse pendant trente minutes et les liquides surnageants récupérés.

c) Le titrage des liquides surnageants :

La recherche de l'absorption ou de la non-absorption par l'appréciation du pouvoir sensibilisant est faite exactement de la même façon que dans le cas des globules rouges.

RÉSULTATS :

Après un premier essai, tous les échantillons de sérum absorbés perdent leur pouvoir sensibilisant pour les hématies humaines, témoignant ainsi que l'anticorps incomplet HFP peut se fixer sur toutes les bactéries étudiées. Devant des résultats aussi inattendus, nous revisons notre technique pour nous apercevoir que nos milieux de culture ainsi que le sérum de bœuf inactivent le pouvoir sensibilisant de notre sérum. L'expérience est reprise une seconde fois, mais avec des suspensions bactériennes lavées trois fois dans un grand volume d'eau physiologique. Afin d'éliminer toute possibilité d'absorption ou d'inactivation par des produits solubles présents dans les liquides de suspension, des témoins comprenant du sérum et des liquides surnageants sont ajoutés. Comme autres témoins, nous ajoutons au sérum HFP du sérum de bœuf à un pour cent dans un tube et dans un autre, du bouillon-cerveau à un pour cent de manière à obtenir une dilution finale à 1:4 du sérum HFP.

En dépit de toutes ces précautions, les résultats obtenus après cette deuxième tentative sont en tous points superposables aux premiers, ainsi qu'on peut le voir au tableau IX. Dans tous les cas, le sérum perd son pouvoir sensibilisant alors que les agglutinines froides sont respectées.

Ces résultats nous paraissant toujours quelque peu invraisemblables, nous nous demandons si réellement l'anticorps incomplet se fixe sur les bactéries ou bien s'il se fixe sur des protéines provenant des milieux de cultures et absorbées sur les bactéries. Bien que cette dernière explication nous ait semblé peu probable, en raison du fait que le *Candida albicans* cultivé sur le milieu de Sabouraud¹ prive aussi le sérum de l'anticorps incomplet, nous essayons de vérifier cette hypothèse en absorbant le sérum avec des bactéries cultivées sur gélose nutritive ordinaire. Cinq suspensions sont préparées à partir de bactéries facilement cultivables sur ce milieu, c'est-à-dire : *Shigella dysenteriae*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus* et *Neisseria catarrhalis* ; dans chaque cas, le sérum HFP est complètement privé de l'anticorps incomplet comme dans les deux premiers essais (tableau IX).

En guise de corollaire à ces résultats, nous tentons alors de retracer la présence de l'anticorps sur les bactéries par l'agglutination des sus-

1. Le milieu de Sabouraud, formé d'agar-agar et de maltose ne contient pas de protéines.

TABLEAU IX

Absorption de l'anticorps incomplet HFP
par les bactéries

SUSPENSIONS BACTÉRIENNES	NON-LAVÉES	LAVÉES	SUR GÉLOSE
<i>Shigella dysenteriae</i>	+	+	+
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+
<i>Proteus vulgaris</i>	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+
<i>Streptococcus hemolyticus</i>	+	+
<i>Streptococcus viridans</i>	+	+
<i>Streptococcus faecalis</i>	+	+
<i>Neisseria catarrhalis</i>	+	+	+
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	+	+
<i>Candida albicans</i>	+	+	+

LIQUIDES SURNAGEANTS

<i>Escherichia coli</i>	-
<i>Proteus vulgaris</i>	-
<i>Neisseria catarrhalis</i>	-
<i>Streptococcus faecalis</i>	-
Bouillon-cerveau, 1 pour cent	-
Sérum bœuf, 1 pour cent	-

pensions ayant servi à l'absorption au moyen du sérum anti-HFP. Cette épreuve est négative en dépit d'un séjour de douze heures à 37°C. des mélanges bactéries sensibilisées - sérum anti-HFP. Sachant, par ailleurs, que l'anticorps incomplet élué des globules rouges conserve la faculté d'agglutiner les hématies trypsinisées, nous essayons en dernier ressort de vérifier l'absorption sur les bactéries en éluant l'anticorps fixé sur ces dernières par un chauffage à 56°C. pour ensuite remettre l'éluat en présence d'hématies trypsinisées.

TECHNIQUE :

a) Le sérum HFP est réparti dans une série de tubes coniques à centrifuger à raison de $0,1 \text{ cm}^3$ par tube. Chaque tube reçoit $0,2 \text{ cm}^3$ d'une des suspensions bactériennes et les mélanges sont placés à 4°C . pendant une heure et puis à 37°C . pendant une autre heure. Les deux phases d'absorption terminées, les mélanges sont centrifugés à grande vitesse et les liquides surnageants mis de côté. (Ces liquides doivent nous servir à contrôler l'absorption de l'anticorps par le titrage de leur pouvoir sensibilisant.) Les suspensions bactériennes sont ensuite lavées deux fois dans du soluté isotonique à 37°C . et ramenées à $0,2 \text{ cm}^3$. Après chauffage à 56°C . pendant cinq minutes et au cours duquel les mélanges sont soumis à une agitation constante, les bactéries sont centrifugées à grande vitesse et les liquides surnageants (éluats) récupérés.

b) Chaque éluat est additionné de quelques gouttes (à la pipette Pasteur) d'une suspension de globules rouges trypsinisés à deux pour cent. Les mélanges sont placés à 4°C . et examinés macroscopiquement et microscopiquement après quatre heures et douze heures.

RÉSULTAT :

Cette première expérience, dans laquelle le sérum est mélangé à la suspension bactérienne dans la proportion de un pour deux et où la durée du chauffage destiné à réaliser l'éluat n'est que de cinq minutes, ne nous permet pas de retracer la présence de l'anticorps incomplet dans l'éluat. Aucun des éluats ne provoque l'agglutination des hématies trypsinisées (première colonne, tableau X). L'épreuve est alors reprise avec six suspensions bactériennes. Mais, cette fois, le sérum est mélangé aux bactéries dans la proportion de un pour un et la durée du chauffage est portée à dix minutes. On remarque dans la deuxième colonne du tableau X que trois bactéries sur six éluent suffisamment d'anticorps pour agglutiner les hématies trypsinisées, ce sont : *Escherichia coli*, le *Neisseria catarrhalis* et le *Candida albicans*. Ce succès partiel nous porte à croire que l'éluat par le chauffage n'est possible qu'à la condition que la bactérie soit chargée d'un excès d'anticorps ainsi qu'il en est des hématies HFP. De nouvelles suspensions moins concentrées sont préparées et mélangées au sérum HFP (titrant 1:64) dans la proportion de un pour deux. Cette fois, l'épreuve doit comprendre un tube-témoin dans lequel

TABLEAU X

Éluion de l'anticorps incomplet après adsorption sur les bactéries

ÉLUATS	I	II	III		V	
	Éluats 5 min. 1 pour 2.	Éluats 10 min. 1 pour 1.	Éluats 10 min. 1 pour 2.	Surn. †	Éluats 10 min. 2 pour 1.	Surn. †
<i>Shigella dysenteriae</i>	-	+ *	-	-	--
<i>Escherichia coli</i>	-	+	+ *	-	-	+
<i>Proteus vulgaris</i>	+ *	-	-	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus hemolyticus</i>	-	+ *	-	-	-
<i>Streptococcus viridans</i>	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus faecalis</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Neisseria catarrhalis</i>	-	+	-	-	-	+
<i>Diplococcus pneumoniae</i> I.....	-	-	-	-
<i>Candida albicans</i>	-	+	-	-	+	+
Globules rouges humains O.....	+ *	-	-	++

* Agglutination visible au microscope seulement.

† Sérum sensibilisant à ++ à 1:32 et + à 1:64.

le sérum est mélangé à une suspension de globules rouges humains. On remarque dans la troisième colonne que le chauffage des suspensions de *Shigella dysenteriae*, d'*Escherichia coli*, de *Proteus vulgaris*, de *Streptococcus hemolyticus* ainsi que la suspension globulaire ne fournissent que des éluats donnant une agglutination microscopiquement appréciable. Les autres éluats demeurent inactifs malgré la disparition complète de la cryptagglutinoïde du sérum surnageant après absorption. Reprise dans les mêmes conditions, cette épreuve donne des résultats différents en ce sens que seul l'éluat obtenu du *Shigella dysenteriae* se montre agglutinant alors que l'éluat des globules rouges est inactif.

Cette expérience est reprise une cinquième et dernière fois en mélangeant le sérum HFP aux suspensions bactériennes dans la proportion deux pour 1, soit 0,4 cm³ de sérum pour 0,2 cm³ de suspension. La suspension globulaire témoin est à deux pour cent. Malgré l'excès d'anticorps mis en œuvre (ainsi qu'en témoignent quelques surnageants) les résultats obtenus dans cette dernière tentative sont analogues aux premiers. Ici, seul l'éluat du *Candida albicans* agglutine légèrement les hématies trypanisées à l'examen macroscopique.

Comme ces expériences infructueuses ne peuvent être invoquées pour nier la fixation de la cryptagglutinoïde sur toutes les bactéries étudiées, nous nous demandons si la fixation de l'anticorps HFP sur les bactéries possède un caractère de spécificité ou s'il ne s'agit pas d'un simple phénomène d'adsorption indépendant de toute réaction antigène-anticorps. Cette dernière hypothèse nous semble d'autant plus plausible que la méthode d'éluat utilisée avec les globules rouges s'avère presque toujours inopérante sur les bactéries.

Pour essayer de définir ce point, nous tentons d'adsorber la cryptagglutinoïde sur une substance minérale inerte telle que le kaolin. Le sérum est alors mélangé à un égal volume d'une solution concentrée de kaolin et placé à 4°C. pendant trente minutes et à 37°C. pendant une heure. Après ce temps, le mélange est centrifugé et le liquide surnageant récupéré pour la recherche de la cryptagglutinoïde suivant la méthode habituelle. Nous nous apercevons alors que l'addition de kaolin prive complètement le sérum HFP de la cryptagglutinoïde. Cette constatation explique donc dans une certaine mesure les résultats obtenus avec

les bactéries. Si l'anticorps incomplet HFP peut s'adsorber sur une substance minérale, on peut facilement admettre que la fixation sur les bactéries, sans distinction de la parenté antigénique, soit le résultat d'un simple phénomène d'adsorption.

V. ÉTUDE DE LA NATURE DE L'ANTICORPS INCOMPLET FROID HFP

1. Étude par la méthode de précipitation en milieu gélifié

PRINCIPE :

La méthode de précipitation par diffusion double en milieu gélifié, décrite par Ouchterlony (38) consiste à faire diffuser un antigène et un immun-sérum dans une plaque de gel après les avoir déposés dans des réservoirs découpés dans la gélose et séparés l'un de l'autre d'environ un centimètre. Si l'immun-sérum contient un anticorps correspondant à l'antigène, il se produit un trait de précipitation dans l'intérieur de la gélose (entre les deux réservoirs) au point de rencontre de l'anticorps et de l'antigène. La réaction de plusieurs solutions d'antigènes diffusant à partir de plusieurs réservoirs en direction d'un même immun-sérum constitue le moyen d'identification le plus employé. Lorsque deux antigènes sont identiques (les deux réservoirs qui les contiennent étant séparés par une certaine distance), ils forment des zones de précipitation qui, après un certain temps, s'infléchissent par leurs extrémités pour devenir coalescentes. Au contraire, si deux antigènes distincts diffusent à partir de deux réservoirs, on n'observe pas de coalescence. Si deux antigènes donnent, l'un, une réaction homologue, l'autre, une réaction hétérologue avec l'immun-sérum, la coalescence des zones ne sera que partielle.

TECHNIQUE :

Préparation de la gélose : Nous procédons suivant la méthode proposée par Björklund (1) laquelle est une variante de la méthode d'Ouchterlony. Mais, au lieu d'employer l'agar-agar ordinaire nous employons l'agar-agar spéciale de *Difco*, ce qui nous exempte de la purifier.

Le milieu gélosé comprenait donc :

Agar-agar spéciale	15 g
Eau distillée	1 000 cm ³

CINa	0 g
Méthyl orange	3: 100 000
Merthiolate	1: 10 000

Le pH du milieu est ensuite ajusté à 7,0–7,2 avec de la soude à un pour cent. Après quoi la gélose est filtrée à chaud sur entonnoir Buchner avec succion, ramenée à 50°C. et coulée en boîte de Pétri sur une épaisseur de trois mm. Le fond de la boîte est préalablement recouvert d'une mince couche de gélose à un pour cent qu'on laisse sécher à 37°C. pendant 24 heures. Après solidification, les boîtes sont placées à la glacière et utilisées le lendemain. Au moment de l'emploi, des cuves d'un cm² sont pratiquées dans la gélose au moyen d'un emporte-pièce. Toutes les cuves sont espacées les unes des autres de un cm.

Première épreuve. Dans une première épreuve, nous faisons réagir un sérum de lapin antihumain avec le sérum HFP-G, un sérum anti-Rh du commerce, le sérum HFP-L et un sérum normal. La cuve centrale contenant l'immun-sérum antihumain ainsi que les cuves contenant les sérums antigènes sont chargées deux fois à 24 heures d'intervalle.

Deux photographies (figures 1 et 2), prises le troisième et le septième jour de la réaction, nous font voir qu'il y a une identité complète entre le sérum humain normal (N) et les deux sérums HFP (F et L). Quant au sérum anti-Rh, il donne, en présence de l'antisérum de lapin, des bandes de précipitation plus nombreuses et différentes des bandes obtenues avec les autres sérums. En effet, le sérum Rh fournit sept bandes de précipité alors que les trois autres sérums n'en donnent que cinq et elles sont plus épaisses. De plus, on observe à l'union des zones de précipitation de R et de L un croisement que l'on interprète généralement comme une réaction de non-identité. Et, si on compare les bandes extérieures des sérums F et L avec la double bande extérieure du sérum Rh, il semble, malgré tout, que ces trois bandes tendent à s'unir pour donner une réaction d'identité. Or, comme chacun le sait, les sérums anti-Rh du commerce de fort titrage étant souvent dilués dans le sérum humain ou l'albumine bovine, l'effet de cette dilution suffirait peut-être à produire une fausse réaction de non-identité, et l'apparition de bandes plus larges et moins nombreuses en présence d'antigènes concentrés (sérums HFP et normal) pourrait s'expliquer par la confluence de zones plus épaisses

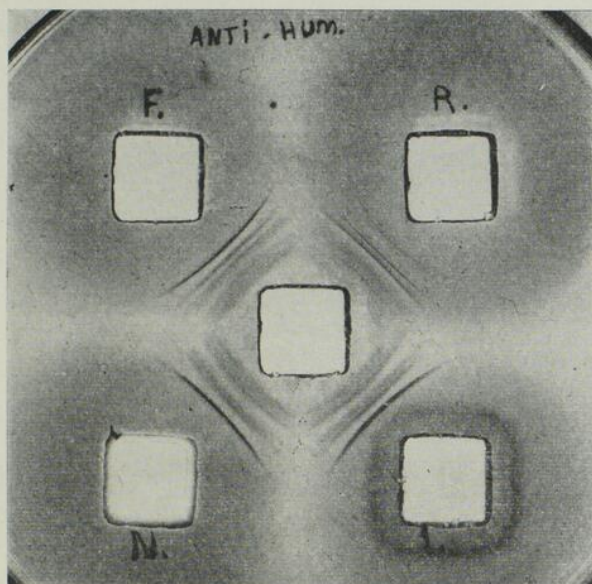


Figure 1. — Précipitation spécifique en milieu gélifié par double diffusion. Aspect des précipités obtenus en faisant réagir un sérum antihumain complet (cuve centrale) avec deux sérums d'hémoglobinurie froide paroxystique (F et L), un sérum anti-Rh (R) et un sérum normal (N). Photographie prise le troisième jour de l'évolution de la plaque.

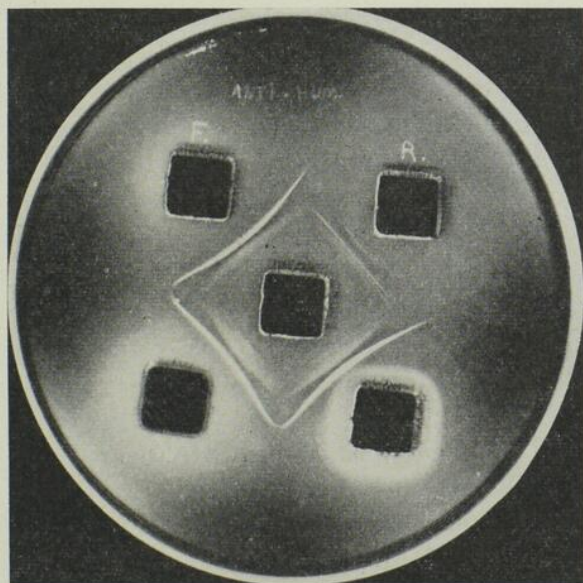


Figure 2. — Même épreuve que sur la figure 1, le septième jour de l'évolution de la plaque de gélose.

Deuxième épreuve. Dans une deuxième épreuve, nous reprenons une partie de la première et nous comparons les traits de précipitation fournis par un sérum humain normal et un sérum humain contenant des anticorps bloquants Rh. Les deux sérums sont utilisés à l'état pur et dilués à 1:2. On constate donc (figure 3), par la coalescence de toutes les zones formant le groupe de précipités, que tous ces sérums sont identiques. En d'autres termes, l'emploi d'un sérum antihumain complet ne permet pas de distinction entre ces différents types de sérums.

Troisième épreuve. Dans la troisième épreuve, le sérum anti-HFP spécifique est placé en présence du sérum HFP-G, un sérum Rh, un sérum AHA provenant d'un malade souffrant d'anémie hémolytique acquise et un sérum humain normal. Contrairement aux épreuves précédentes et en raison du faible titre précipitant du sérum anti-HFP, la cuve centrale contenant ce sérum est rechargée trois fois à 24 heures d'intervalle. Les cuves contenant les antigènes ne sont chargées qu'une seule fois. On remarque (figure 4) que le sérum anti-HFP donne des bandes de précipitation identiques avec les trois sérums pathologiques. Il n'apparaît aucun précipité du côté du sérum normal.

Quatrième épreuve. La quatrième épreuve est pratiquée avec un sérum anti-HFP complet. Ce sérum est préparé chez le lapin en inoculant le sérum HFP-G par voie intraveineuse. Avant l'emploi, ce sérum est absorbé en présence d'une égale quantité de sérum humain normal. Donc, ici, nous faisons réagir avec le sérum anti-HFP complet² : le sérum HFP-G, le sérum HFP-L, un sérum anti-Rh et un sérum normal. Les résultats obtenus dans cette épreuve (figure 5) montrent bien l'identité des sérums HFP et la différence qui existe entre ces deux sérums d'une part et les sérums anti-Rh et normal d'autre part. En effet, on voit apparaître au voisinage des réservoirs contenant les sérums HFP deux zones de précipitation qu'on ne retrouve pas avec les deux autres sérums.

2. Étude immuno-électrophorétique

PRINCIPE :

La méthode immuno-électrophorétique, telle que nous l'appliquons, consiste à effectuer une électrophorèse du sérum à étudier dans un gel de

2. La petite quantité de sérum AHA dont nous disposions étant épuisée, il nous fut malheureusement impossible de le faire réagir avec ce sérum.

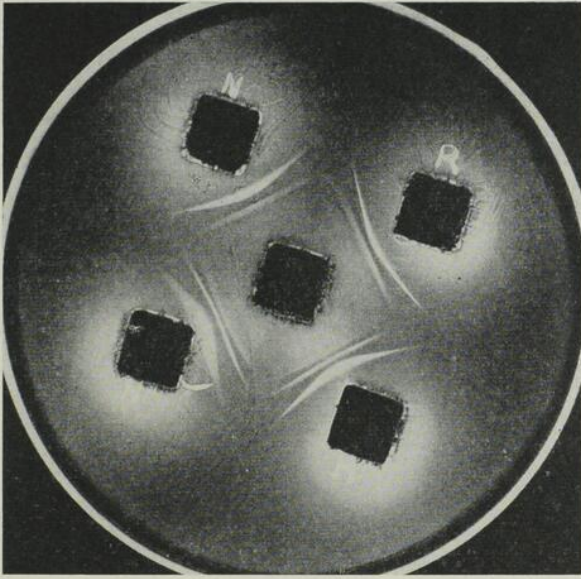


Figure 3. — Deuxième épreuve. Aspect des précipités obtenus en faisant réagir un sérum antihumain (cuve centrale) avec un sérum anti-Rh naturel pur (R), et dilué à 1 : 2 (R''), et un sérum humain normal pur (N) et dilué à 1 : 2 (N''). Photographie prise le septième jour.

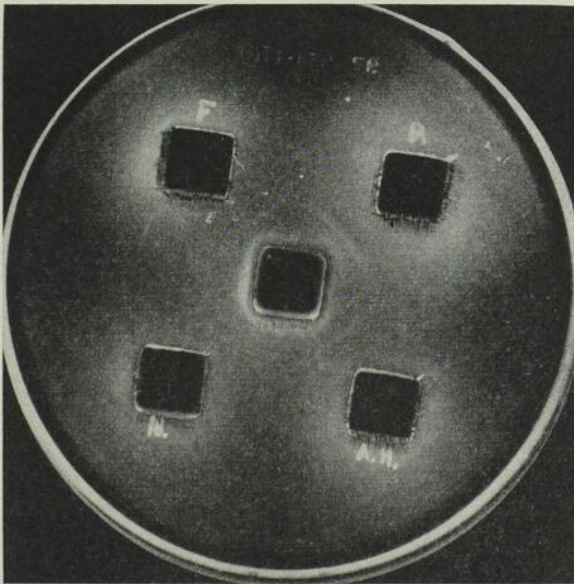


Figure 4. — Troisième épreuve. Réaction de précipitation entre le sérum anti-HFP spécifique (cuve centrale), le sérum HFP (F), un sérum anti-Rh (R), un sérum d'anémie hémolytique acquise (AH) et un sérum normal (N). Photographié après douze jours.

gélose et à faire ensuite diffuser dans ce gel, perpendiculairement à l'axe de migration électrophorétique, le sérum d'un animal immunisé avec les antigènes sériques humains. Quand l'anticorps rencontre l'antigène avec lequel il réagit spécifiquement, il se produit au sein du gel une fine bande de précipitation arquée.

MÉTHODE :

Nous nous inspirons de la méthode de Grabar et Williams (22) et nous opérons dans les conditions suivantes. Nous utilisons des plaques

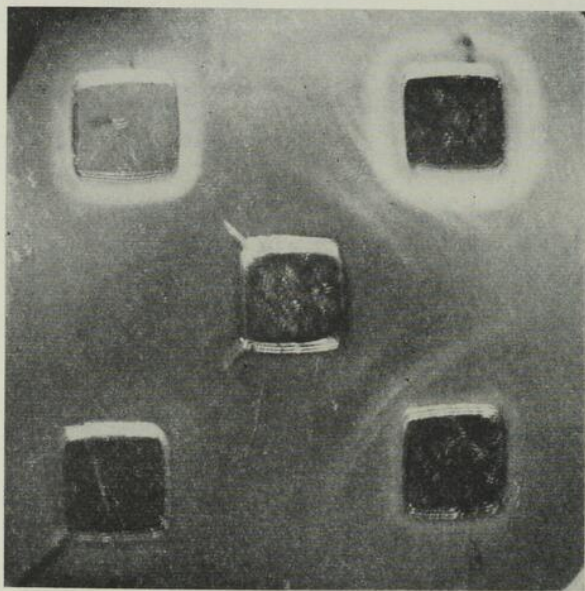


Figure 5. — Quatrième épreuve. Réaction de précipitation entre un sérum anti-HFP complet (cuve centrale), deux sérums HFP (F et L), un sérum anti-Rh (R) et un sérum humain normal (N). Photographie prise après quatorze jours.

de plexiglass de 7 par 17 cm dont les bords sont limités par d'étroites bandes de la même substance de trois mm d'épaisseur. Nous y coulons sur une épaisseur de 3,0 à 3,5 mm de la gélose³ à une concentration de 1,5 pour cent contenant un tampon au véronal de pH 8,2 et de force ionique de 0,05. Des bandes de papier filtre devant servir à la jonction entre le gel et les vases à électrode sont incluses dans la gélose aux deux bouts

3. Gélose spéciale *Difco*.

de la plaque avant que celle-ci ne fasse prise. Le sérum en étude est incorporé à une égale quantité de gélose de concentration double et déposé dans une cuve de un cm de diamètre, taillée à l'emporte-pièce. La durée de l'électrophorèse est de 4,5 à 5 heures avec un gradient de 5 volts/cm. L'électrophorèse terminée, la plaque est immergée dans une solution tampon au phosphate à pH 7,6 durant deux heures après quoi deux rigoles parallèles à l'axe de migration sont découpées à 1,5 cm de la cuve au moyen d'une petite spatule et d'une matrice en *plexiglass*.

La première rigole reçoit un immun-sérum de lapin antihumain contenant des anticorps correspondant à toutes les fractions sériques ; la

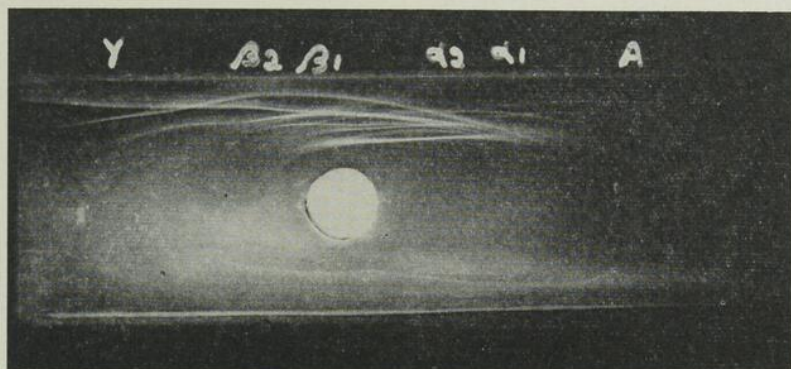


Figure 6. — Analyse immuno-électrophorétique de l'anticorps incomplet froid contenu dans le sérum HFP. Godet central : sérum HFP ; gouttière du haut, sérum antihumain ; gouttière du bas : sérum anti-HFP spécifique.

deuxième reçoit le sérum anti-HFP. Tous ces sérums sont gélifiés. Le sérum anti-HFP étant faible en précipitines, la rigole destinée à recevoir ce sérum dut être rechargée deux fois pour obtenir une précipitation. L'interprétation des résultats se fait en confrontant les bandes de précipités formées par l'immun-sérum spécifique avec celles que forme l'immun-sérum entier. Pour l'identification des fractions, nous référons à un décalque du gel sur papier filtre coloré au bleu de bromophénol.

RÉSULTATS :

L'examen de la plaque d'immuno-électrophorèse (figure 6) permet de retrouver le long de la rigole contenant le sérum anti-HFP spécifique trois lignes de précipités correspondant aux globulines β et trois lignes corres-

pendant aux globulines α . On n'observe pas de précipitation dans la zone de l'albumine ni dans celle de la globuline γ . L'anticorps incomplet froid de l'hémoglobininurie froide paroxystique se confinerait uniquement dans les globulines α et β . Contrairement aux autres types d'anticorps incomplets, on ne le retrouverait pas dans l'euglobuline (albumine hydrosoluble) (25).

DISCUSSION

Si nous résumons l'ensemble des notions recueillies dans la partie de nos expériences qui ont porté sur l'étude des propriétés de l'anticorps incomplet HFP et de son rôle dans le processus hémolytique, deux conclusions s'imposent :

1° Ainsi que l'a déjà suggéré Dacie (15), l'anticorps incomplet froid HFP n'est pas entièrement détruit par la chaleur, puisque l'éluat conserve, après chauffage, la capacité d'agglutiner les hématies trypsinisées. Seule la fraction responsable de la fixation sur les hématies normales serait altérée ;

2° Des deux facteurs retrouvés dans le sérum HFP, c'est-à-dire la cryo-agglutinine et l'anticorps incomplet, ce dernier seulement joue un rôle dans l'hémolyse. Nous remarquons, en effet, que si le sérum frais (comprenant ces deux anticorps) lyse les hématies *in vitro* après addition de complément, ce même sérum, une fois privé de l'anticorps incomplet par absorption et ne contenant plus que la cryo-agglutinine, cesse de lyser les hématies normales. De plus, le sérum HFP, chauffé à 56°C. perd ses propriétés hémolytiques *in vitro* et *in vivo* sur les hématies normales en même temps que son pouvoir de sensibilisation et ce, malgré la persistance de la cryo-agglutinine qui est thermostable.

Ajoutons enfin que les hématies HFP, lavées et débarrassées du sérum, s'hémolysent *in vitro* après addition du complément. Cependant, si l'on considère, d'une part, que l'anticorps incomplet, obtenu à l'état pur par élution, ne lyse pas les hématies trypsinisées en dépit de l'addition de complément, alors que le sérum complet chauffé à 56°C. conserve cette faculté et, d'autre part, que les hématies normales sensibilisées *in vitro* et lavées ne subissent pas la lyse *in vitro* malgré l'addition de complément, on peut se demander si l'anticorps incomplet seul avec le complé-

ment est capable d'entraîner l'hémolyse. Il semble donc que l'hémolyse soit conditionnée par l'intervention d'un troisième facteur thermostable, présent dans le sérum complet, mais distinct de la cryo-agglutinine et du complément. Nous pouvons éliminer le rôle de la cryoagglutinine au cours de la lyse puisque, ainsi qu'il fut démontré, les globules rouges HFP, lavés à 37°C., subissent quand même la lyse *in vitro* en présence de complément. La présence de cette agglutinine au moment de la sensibilisation ne paraît pas influencer la lyse puisque les hématies normales sensibilisées *in vitro* avec du sérum HFP complet ne sont pas lysées *in vitro* après lavage et addition de complément.

Enfin, il ne semble pas que ce troisième facteur soit le complément même si celui-ci est nécessaire à la sensibilisation (15) et à l'hémolyse. Si l'on admet d'une part que les hématies HFP sont lysées *in vitro* à la suite d'une sensibilisation antérieure *in vivo* en présence d'un excès de complément, et d'autre part que la sensibilisation des hématies normales *in vitro* n'entraîne pas la lyse *in vitro* parce que ce mode de sensibilisation se fait en présence d'une quantité insuffisante de complément, comment expliquer alors que les hématies normales sensibilisées *in vitro* et lavées puissent subir la lyse lorsqu'on les injecte au lapin? Et, si nous nous rappelons, comme nous l'avons signalé plus haut, que les hématies normales sensibilisées *in vitro* subissent la lyse pourvu qu'elles soient maintenues en présence d'un sérum complet, on peut en déduire que l'hémolyse dépend de la présence constante d'un troisième facteur présent dans le plasma du malade et celui du lapin; au cours de la sensibilisation *in vivo* ce facteur s'attacherait plus fermement aux hématies de sorte qu'il n'éluerait pas sous l'effet des lavages contrairement à ce qui se passe dans le cas des hématies sensibilisées *in vitro*. Les hématies injectées au lapin retrouveraient alors dans l'organisme ce facteur indispensable à la lyse.

Pour ce qui est de la spécificité de l'anticorps incomplet HFP, on ne connaît à peu près pas d'exemple d'anticorps doués d'une affinité pouvant s'étendre à autant de variétés d'érythrocytes. Cette absence de spécificité le distingue nettement de l'anticorps incomplet chaud de l'anémie hémolytique acquise, si l'on se reporte aux travaux de Kidd (28) et de Kominos et Rosenthal (30). Selon ces auteurs, la cryptaggluti-

noïde de l'anémie hémolytique n'aurait d'affinité que pour les hématies de l'homme et du rhésus. Notons cependant que la technique utilisée par ces auteurs consistait à sensibiliser directement les érythrocytes avec des éluats d'anticorps incomplet au lieu de procéder par adsorption ainsi que nous l'avons fait.

Un autre caractère assez singulier de ce type d'anticorps est son comportement à l'égard des différentes variétés d'hématies. Bien qu'on ne puisse pas l'affirmer de façon certaine, le fait que la phase froide ne soit pas nécessaire à son adsorption sur les hématies du lapin et du cobaye semble indiquer que l'antigène en cause dans ces deux variétés d'hématies est différent des antigènes présents chez l'homme, chez le mouton et chez le bœuf. On note de plus que ceci s'adresse à deux types d'hématies appartenant à des espèces assez rapprochées l'une de l'autre. Il est peu probable que nous soyons en présence de deux anticorps distincts puisque, s'il en était ainsi, nous aurions dû retrouver la fraction active sur les globules rouges humains dans le liquide surnageant après adsorption par les hématies de lapin et de cobaye.

En ce qui concerne la spécificité de cet anticorps pour la substance H de Morgan et Watkins (36), elle ne peut entrer en ligne de compte étant donné, ainsi que nous l'avons démontré au cours de nos expériences, que ces érythrocytes ne possèdent pas cet antigène. D'autre part, l'adsorption sur les bactéries étant selon toute apparence un phénomène de simple adsorption sans caractère de spécificité, il est impossible de démontrer par cette méthode une affinité de l'anticorps incomplet HFP pour la substance H ainsi que l'ont fait Crawford, Catbush et Mollison (11) dans le cas de l'anticorps froid incomplet normal avec de la salive de sécréteurs de substance H.

Mais, de toutes ces observations, la plus troublante réside dans le fait que cet anticorps, qui est principalement dirigé contre les globules rouges, montre un certain degré de spécificité vis-à-vis de ces cellules alors qu'en présence de bactéries et de kaolin son pouvoir d'adsorption semble illimité. La complexité de ce problème ne nous ayant pas permis de nous étendre plus avant sur la question pour le moment, nous avons dû en reporter l'étude à plus tard. Il s'agirait alors de déterminer si cette faculté d'adsorption constitue une propriété acquise de la protéine-

anticorps ou s'il s'agit tout simplement d'une propriété inhérente aux globulines α et β .

Si l'on considère les résultats fournis par la méthode de précipitation en gélose, on se rend compte, en ce qui nous concerne, que les renseignements qu'elle peut nous donner sont plutôt limités et que cette méthode demeure assez difficile d'interprétation. Ainsi, les résultats de la troisième épreuve, dans laquelle le sérum anti-HFP spécifique précipite en présence des sérums HFP, AHA et Rh mais non pas avec le sérum normal, nous permettent de conclure tout au plus qu'il existe dans les sérums Rh et AHA des substances chimiquement identiques à l'anticorps incomplet froid HFP. La réaction négative avec le sérum normal serait la signature non pas d'une absence de ces substances, mais plutôt le résultat d'une teneur moindre de la fraction sérique constituant le substratum de l'anticorps HFP.

Dans la quatrième épreuve, où nous observons une différence bien marquée dans les réactions, il nous est permis de faire une distinction entre les sérums HFP et les autres sérums contrairement à ce que nous avons observé dans l'épreuve précédente, même si cette fois les bandes de précipitation obtenues dans la première épreuve s'y retrouvent.

A toutes fins pratiques, dans les conditions où nous nous sommes placé, cette méthode n'a pas fourni les renseignements que nous attendions puisque dans un cas, nous obtenons une réaction d'identité et dans l'autre une réaction de non-identité. La méthode, moins sensible, ne présente guère d'avantage sur les épreuves d'hémagglutination.

Les données fournies par l'immuno-électrophorèse apportent, par contre, des renseignements plus précis. Mais, si les résultats obtenus sont en concordance avec l'opinion de Dacie (14) sur la nature des anticorps incomplets froids, à savoir que ces anticorps ne seraient pas des globulines γ , ils diffèrent cependant des résultats rapportés par Jordan et ses collaborateurs (27) qui, en utilisant la méthode de fractionnement, avaient localisé l'anticorps incomplet dans la globuline γ . Dans une communication récente, Faure et ses collaborateurs (20), grâce à la méthode immuno-électrophorétique, situent l'anticorps bloquant Rh dans la zone de la globuline γ alors qu'ils retrouvent les agglutinoïdes anti-Rh dans les globulines β_1 et α_2 . L'anticorps incomplet HFP serait

donc situé dans les mêmes fractions que les agglutinines anti-Rh, ce qui expliquerait la réaction d'identité que nous avons obtenue entre le sérum anti-Rh et le sérum HFP par la méthode d'Ouchterlony.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

1° Il est possible de préparer un sérum anti-anticorps par l'injection au lapin d'hématies porteuses d'anticorps incomplet HFP. Ce sérum permet le décèlement de l'anticorps HFP alors que le sérum de Coombs du commerce est inefficace. En dilution convenable, le sérum anti-HFP est nettement spécifique pour l'anticorps de l'hémoglobinurie froide paroxystique et permet de différencier cet anticorps des anticorps incomplets du type Rh et de l'anémie hémolytique acquise.

2° Dans l'hémoglobinurie froide paroxystique, des deux anticorps décelables par les moyens dont nous disposons, seule la cryptagglutinoïde joue un rôle dans l'hémolyse. Mais il semble bien que la lyse ne dépende pas uniquement de la cryptagglutinoïde et que l'intervention d'un troisième facteur distinct du complément soit nécessaire.

3° La cryptagglutinoïde HFP n'est pas spécifiquement dirigée contre les hématies humaines et la phase froide n'est pas nécessaire à la sensibilisation des hématies du lapin et du cobaye.

4° Dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placé, il fut impossible de démontrer une affinité de l'anticorps incomplet froid HFP pour l'antigène H de Morgan et Watkins.

5° L'affinité de l'anticorps HFP pour les bactéries ne semble pas liée à une réaction antigène anticorps mais plutôt à un simple phénomène d'absorption.

6° L'analyse immuno-électrophorétique situe la cryptagglutinoïde HFP dans la zone des globulines α et β .

REMERCIEMENTS

L'auteur tient à remercier mesdemoiselles Marie Leahy et Juliette Simard pour leur généreuse assistance technique ainsi que le docteur Louis Berlinguet pour sa collaboration aux analyses électrophorétiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. BJÖRKLUND, B., *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **79** : 319-324, 1942.
2. BOORMAN, K. E., et DODD, B. E., An incomplete form of agglutinin, *Nature*, **158** : 589, 1946.
3. BOORMAN, K. E., DODD, B. E., et LOUTIT, J. F., Hæmolytic icterus (acholuric jaundice) congenital and acquired, *Lancet*, **1** : 812-814, 1946.
4. CARRIÈRE, M., RUFFIE, J., et DUCAS, J., Iso-immunisation maternelle due aux facteurs A et B, *Sang*, **23** : 66-74, 1952.
5. COCA, A. F., et KELLEY, M. F., A serological study of the bacillus of Pfeiffer, *J. Immunol.*, **6** : 87-101, 1921.
6. COOMBS, R. R. A., MOURANT, A. E., et RACE, R. R., Detection of weak and « incomplete » Rh agglutinins : a new test, *Lancet*, **2** : 15, 1945.
7. COOMBS, R. R. A., MOURANT, A. E., et RACE, R. R., A new test for the detection of weak « incomplete » agglutinins, *Brit. J. Exp. Path.*, **26** : 255-266, 1945.
8. COOMBS, R. R. A., et MOURANT, A. E., *J. Path. & Bact.*, **59** : 105-111, 1947.
9. COOMBS, R., MOURANT, A. E., et RACE., In vivo isosensitization of red cells in babies with hæmolytic disease, *Lancet*, **1** : 264-266, 1946.
10. CRAWFORD, H., et MOLLISON, P. L., Demonstration of multiple antibodies in antiglobulin sera, *Lancet*, **2** : 955-957, 1951.
11. CRAWFORD, H., CUTBUSH, M., et MOLLISON, P. L., Specificity of incomplete « cold » antibody in human serum, *Lancet*, **1** : 566-567, 1953.
12. CUTBUSH, M., MOLLISON, P. L., et PARKIN, D. M., A new human blood group, *Nature*, **165** : 188, 1950.
13. DACIE, J. V., Occurrence in normal human sera of « incomplete » forms of cold auto-antibodies, *Nature*, **166** : 36, 1950.
14. DACIE, J. V., Difference in the behaviour of sensitized red cells to agglutination by antiglobuline sera, *Lancet*, **2** : 954-955, 1951.
15. DACIE, J. V., The hæmolytic anæmia, *J. & A. Churchill, Ltd.*, London, p. 259, 1954.

16. DIAMOND, L. K., et ABELSON, N. M., The importance of Rh inhibitor substance in anti-Rh serums, *J. Clin. Invest.*, **24** : 122-126, 1945.
17. DIAMOND, L. K., et DENTON, R. L., Rh agglutination in various media with particular reference to the value of albumin, *J. Lab. & Clin. Med.*, **30** : 821-830, 1945.
18. EISENBERG, P., et VOLK, P., *Ztschr. Hyg., u. Infektionskr.*, cité par SHIBLEY, *J. Exp. Med.*, **50** : 825-841, 1929.
19. ERAUS, R. S., WANE, R. T., et BEHRENDT, V., Demonstration of antibodies in acquired hæmolytic anæmia with anti-human globulin serum, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **64** : 372-375, 1947.
20. FAURE, R., FINE, J.-M., SAINT-PAUL, M., EYQUEM A., et GRABAR, P., Étude immuno-électrophorétique des hémagglutinines du sérum humain, *Bull. Soc. chim. biol.*, **37** : 783-796, 1955.
21. FERRIMAN, D. G., DACIE, J. V., KEELE, K. D., et FULLERTON, J. M., The association of Raynaud's phenomenon, chronic hæmolytic anæmia, and the formation of cold antibodies, *Quart. J. Med.*, **20** : 275-292, 1951.
22. GRABAR, P., et WILLIAMS, C. A., Méthode immuno-électrophorétique d'analyse de mélanges de substances antigéniques, *Biochim. Biophys. Acta*, **17** : 67-74, 1955.
23. HEIDELBERGER, M., et KENDALL, F. E., The reaction between crystalline egg albumin and its homologous antibody, *J. Exp. Med.*, **62** : 697-719, 1935.
24. HEIDELBERGER, M., TREFFERS, H. P., et MAYER, M., A quantitative theory of the precipitin reaction, *J. Exp. Med.*, **71** : 271-282, 1940.
25. HILL, J. M., HABERMAN, S., et GUY R., Further evidence for antibodies of third order, *Am. J. Clin. Path.*, **19** : 134-140, 1949.
26. JONES, F. S., The effect on subsequent agglutination of the exposure of bacteria to heated antiserum, *J. Exp. Med.*, **47** : 245-254, 1928.
27. JORDAN, W. S., PILLEMER, L., et DINGLE, J. H., The mechanism of hemolysis in paroxysmal cold hemoglobinuria : observation on the behavior and nature of the antibody, *J. Clin. Invest.*, **30** : 22-30, 1951.

28. KIDD, P., Elution of an incomplete type of antibody from the erythrocytes in acquired hæmolytic anæmia, *J. Clin. Path.*, **2** : 103-108, 1949.
29. KLECZKOWSKI, A., Effect of heat on flocculating antibodies of rabbit antisera, *Brit. J. Exp. Path.*, **22** : 192-208, 1941.
30. KOMINOS, D. Z., et ROSENTHAL, M. C., Studies on antibodies eluted from the red cells in auto-immune hæmolytic anæmia, *J. Lab. Clin. Med.*, **41** : 887-894, 1953.
31. LAMBERT, J., L'antigène O. Sa répartition et ses rapports avec les antigènes de groupe, *Rev. belge sc. méd.*, **13** : 1-50, 1941.
32. LANDSTEINER, K., et WIENER, A. S., An agglutinating factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **43** : 223, 1940.
33. MOHN, J. F., et WITEBSKY, E., Studies of Rh antibodies : analysis of a zone phenomenon in an Rh antiserum split by dialysis into four fractions, *J. Lab. Clin. & Med.*, **33** : 1369-1380, 1948.
34. MOLLISON, P. L., MOURANT, A. E., et RACE, R. R., Medical Research Council, Memorandum No. 19, His Majesty's Stationery Office, London, 1948, p. 74.
35. MORESCHI, C., cité par COOMBS, *J. Path. & Bact.*, **59** : 105-111, 1947.
36. MORGAN, W. T. S., et WATKINS, W. M., The detection of a product of the blood group O gene and the relationship of the so-called O substance to the agglutinogens A & B, *Brit. J. Exp. Path.*, **29** : 159-173, 1948.
37. MORTON, J. A., et PICKLE, M. M., Use of trypsin in the detection of incomplete anti-Rh antibodies, *Nature*, **159** : 779, 1947.
38. OUCHTERLONY, B., Études immuno-chimiques qualitatives et quantitatives des propriétés du blanc d'œuf, *Bull. Soc. chim. biol.*, **33** : 756-770, 1951.
39. PAPPENHEIMER, A. M., Anti-egg albumin in the horse, *J. Exp. Med.*, **71** : 263-269, 1940.
40. RACE, R., R., An « incomplete » antibody in human serum, *Nature*, **153** : 771-772, 1944.
41. RENTON, P. H., Separation of Coombs Reagent into two fractions *Nature*, **169** : 329-330, 1952.

42. ROSS, V., Photodynamic action of methylene blue on anti-pneumococcal serum, *J. Immunol.*, **35** : 351-369, 1938.
 43. SCHUHARDT, V. T., WOODFIN, H. M., et KNOLLE, K. G., A heat-labile Brucella-agglutinin-blocking factor in human sera. *J. Bact.*, **61** : 299-303, 1951.
 44. SHIBLEY, G. S., Studies in agglutination. IV. The agglutination zone, *J. Exp. Med.*, **50** : 825-841, 1929.
 45. STURGEON, P., A new antibody in serum of patients with acquired hæmolytic anæmia, *Science*, **106** : 293-294, 1947.
 46. TYLER, A., Conversion of agglutinins and precipitins into « univalent » (non-agglutinating or non-precipitating) antibodies by photodynamic irradiation of rabbit antisera vs pneumococci, sheep-red-cells and sea-urchin sperm, *J. Immunol.*, **51** : 157-172, 1945.
 47. VAN LOGHEM, J. A., STALLMAN, H. F., et HART, M. V. D., Anémie hémolytique et anticorps froids incomplets, *Rev. hémat.*, **6** : 286-298, 1951.
 48. WIENER, A. S., A new test (blocking test) for Rh sensitization, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **56** : 173-176, 1944.
-

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

LES OUVRAGES PHARMACEUTIQUES D'AUTREFOIS

par

l'abbé Arthur MAHEUX

SOCIÉTÉ CANADIENNE D'HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Séance du 10 décembre 1956

Ce que je vous offre aujourd'hui est vieux de quelque trois cents ans. Ce n'est donc pas de l'actualité.

Cependant, j'ose croire que vous y prendrez intérêt et amusement, comme il m'est arrivé à moi-même en furetant, à trouver les vieux livres conservés à la bibliothèque du Séminaire et de l'université.

Il s'agit d'ouvrages de pharmacie surtout ; mais à cette époque Médecine et Pharmacie et Chimie marchaient ensemble.

Je m'arrêterai volontiers aux poésies mises en tête de ces vieux livres. En les lisant d'un œil moderne, vous y découvrirez une forme de publicité bien éloignée du ton prosaïque de celle d'aujourd'hui.

Certains textes sont en latin, en beaux vers latins, et je me suis permis de les traduire, estimant que vous auriez pu oublier un peu cette vieille langue, en dépit des prix de thème ou de version que vous auriez pu y obtenir jadis.

Couronner ces textes du beau nom de *Poésie* est sans doute exagération ; on pourrait se contenter du mot *versification*, et, dans certains cas, ce mot lui-même paraîtrait fort. Au moins, l'intention était louable.

Les textes français sont un peu dans le même cas ; rimes et rythme y sont, mais la Muse inspiratrice souffrait de migraine quand elle a soufflé à l'oreille des rimaillers.

Il y a d'abord un problème de vocabulaire. La Chymie d'alors employait des mots qui ont disparu de l'usage.

Les métaux employés dans la chimie et la pharmacie d'alors portaient des noms de planètes. Pourquoi ces noms ?

Voici ce qu'en dit Le Mery, un médecin chimiste du XVII^e siècle.

Nicolas Leméry, né en 1645 à Rouen, mourut en 1715. Il jouit d'excellente réputation comme savant chimiste. Il publia un *Cours de chymie*, in-4°, souvent réédité. Deux de ses fils marchèrent sur ses traces, en particulier Louis (1677-1708), qui a publié un *Traité des aliments* en 1702. Un médecin canadien-français, le docteur Ls-J. Roy, avait le *Cours de chymie*, de Le Méry, la 9^e édition, celle de 1697. C'est dans ce livre que je prends l'explication des noms de planètes pour les métaux.

« Les métaux ¹ diffèrent des autres minéraux, en ce qu'ils sont malléables, & que les minéraux ne le sont point.

« On en conte sept, l'or, l'argent, le fer, l'étain, le cuivre, le plomb & le vif argent ; ce dernier n'est pas malléable, s'il n'est mêlé avec les autres ; mais comme on prétend que ce soit la semence des métaux, on l'a mis en ce rang.

« Les Astrologues ont prétendu qu'il y avait une si grande affinité & tant de correspondance entre les sept métaux dont nous venons de parler & les sept planètes, que rien ne se passait dans les uns, que les autres n'y prissent part ; ils ont crû que cette correspondance se faisait par le moyen d'une infinité de petits corps qui partent de la planète & du métal : & ils supposent que ces corpuscules qui sortent de l'une & de l'autre, sont figurez en sorte qu'ils peuvent bien entrer dans les pores de la planète & du métal qui la représente, mais qu'ils ne pourraient pas s'introduire ailleurs, à cause de la figure des pores qui ne se trouve pas disposée à les recevoir ; ou bien s'ils s'introduisent dans quelqu'autre matière que dans la planète ou dans le métal, ils ne peuvent point s'y arrêter n'y s'y fixer pour servir à la nourriture de la chose : car ils prétendent que le métal est nourri & perfectionné par l'influence

1. LE MERY, *Cours de Chymie*, 1697, pp. 57-59.

qui luy vient de la planète, & que la planète reçoit fort précieusement ce qui sort du métal.

« Pour ces raisons, ils ont donné à ces métaux le nom des sept planètes qui les gouvernent chacune en leur particulier, & ils ont appelé l'or Soleil, l'argent Lune, le fer Mars, le vif-argent Mercure, l'étain Jupiter, le cuivre Vénus & le plomb Saturne.

« Ils ont voulu aussi que ces planètes eussent leurs jours choisis pour verser leurs influences sur nostre Hémisphère : ainsi ils ont assuré que si l'on travaillait le lundy sur l'argent, le Mardy sur le fer & ainsi des autres, on réussirait bien mieux dans ce qu'on aurait dessein de faire.

« Ils ont dit encore, que les sept planètes dominaient chacune sur chacune partie principale de nostre corps : & comme les métaux représentent ces planètes, que ces métaux étaient propres & spécifiques pour guérir ces parties-là de leurs maladies & pour les entretenir dans leur vigueur ; ainsi ils ont donné l'or pour le cœur, l'argent pour la teste, le fer pour le foye, l'étain pour les poulmons & pour la matrice, le cuivre pour les reins, & le plomb pour la ratte.

« Voilà en abrégé ce que croient, touchant les métaux, les plus raisonnables de ceux qui suivent l'Astrologie judiciaire, & ils en tirent des conséquences qui seraient trop longues à rapporter icy. Je dis les plus raisonnables ; car il n'y a rien de plus étrange que ce que veulent établir quelques-uns d'entre-eux.

« Il n'est pas difficile de voir que tout ce que nous venons de rapporter des influences, est très-mal sondé, puisqu'il n'y a personne qui ait vû d'assez près les planètes, pour sçavoir si elles sont de la même nature que les métaux, n'y qui ait aperçu qu'il en sorte aucuns corps qui tombent sur la terre.

« Néanmoins si nous remarquions que les expériences convinssent à ce qu'ont avancé ces Messieurs, on pourrait conjecturer que si leurs principes n'étaient tout à fait véritables, il y aurait assez de vraisemblance en ce qu'ils ont établi ; mais il n'y a rien qui confirme leur opinion, & nous reconnaissons tous les jours, que les facultez qu'ils attribuent aux planètes & aux métaux, sont fausses. Les métaux à la vérité, nous servent dans la Médecine, & nous en tirons de bons remèdes, comme nous dirons dans la suite, mais leurs effets se peuvent mieux expliquer par des causes prochaines que par celles des astres. »

Ces propos sont bien raisonnables pour une époque où l'Alchimie exerçait encore son influence.

Vers la fin du xvi^e siècle et le début du xvii^e il y eut une dynastie de pharmaciens, les *Bauderon*, les trois Bauderon, le père et ses deux fils.

Brice Bauderon, médecin (1540) [?] – 1623) publia une *Pharmacologie* en 1588, in-8°, qui fut très souvent réimprimée, et une *Praxis medica* en 1620, in-4°.

L'officine des Bauderon fut continuée par Sauvageon.

Les diverses éditions sont ornées de pièces élogieuses, dont je donne des échantillons.

Au sieur

Bricius Bauderon
très célèbre docteur en Médecine,
défenseur très fidèle d'Hippocrate,
de Galien et d'Avicenne,

Épigramme. 2

Les voici, eux qui donnent aux Médecins
les règles des médicaments.
Les voici tous les trois.
Il n'est pas bon de vouloir suivre les doctrines d'un autre.
Il y avait à corriger dans les écrits des trois.
Bricius ici à lui seul remplace les trois.

Écrit en témoignage
d'amitié et de respect
par

Jacques Pellerin Delphinas
docteur en médecine
et praticien
chez les Matisconenses.

Philippe Foillard,
patron à Matisco . . . ,
en cette épigramme
félicite

les deux pharmaciens, Bauderon, père et fils
pour leurs travaux. ³

Intestin, foie, cerveau, cœur, viscères, poitrine.
Tout cela fut disséqué, puis enseigné, par Démocrite.
Hippocrate, par diverses potions, a chassé les douleurs.
Il a ouvert les sources du sang, l'autre a disséqué.
L'un réprovoque les plaisirs, il méprise Venus ;
L'autre proscriit le vin, ennemi d'un foie enflammé ;
Enfin, le médecin utilise divers moyens
Pour tuer les maladies par des soins variés.
Mais qui donc, O Bauderon, Epidaure de notre temps,
Se vanterait d'avoir enseigné plus savamment et mieux que toi ?
Tu façannes de doux remèdes avec un suc mielleux,
Tu joins l'utile à l'agréable, les choses amères aux roses.

2. Traduite du latin.

3. Traduit du latin.

Ne chercher ailleurs ni la panacée, ni le moly, ni le nepenthes ;
Si l'immortalité se peut voir sur terre,
c'est ici qu'on la trouve.

Hugo de Vaux,
Chanoine
et Archidiacre d'Au.

Vous avez dû noter, au passage, l'expression « les Cassettes Pontiques », et le personnage Pompée. Cela met en cause une région, le Pont, et le roi du Pont, Mithridate.

Le nom de Mithridate resta longtemps lié à la pharmacopée et le *Mitbridat* connut la popularité.

Cela demande explication, et on peut la trouver dans l'ouvrage de Nicolas Hovel.

Mithridates Eupator, né en 132, décédé en 63 avant J.-C., fut roi du Pont de 120 à 63. Ses trouvailles en remèdes et contre-poisons furent traduites en latin par ordre de Pompée ; l'immunité contre les poisons y occupait grande place.

La bibliothèque du Séminaire possède un livre de Nicolas Hovel, *Traité de la Thériaque et Mitbridat*, publié à Paris en 1573

Reinach, Théodore a publié un livre sur *Mitbridate Eupator, roi de Pont*, à Paris, en 1890.

Voici la page-titre du livre de Hovel :

TRAITÉ DE LA
THÉRIAQUE ET MITHRIDAT,

Contenant plusieurs questions

generales & particulieres : Avec un entier examen
des simples Medicamens qui y entrent.

Le tout divisé en deux livres, pour le profit & utilité de
ceux qui font profession de la Pharmacie, & aussi fort propre
à ceux qui sont amateurs de la Medecine, & qui désirent
la connoissance des simples.

Par Nicolas Hovel,
Apothicaire à Paris.

A Paris,

Chez Jean de Bordeaux, au mont S. Hilaire, à l'enseigne de l'Occasion. 1573.

Avec Privilege du Roy.

Ce livre fut à l'usage du Collège des Jésuites à Paris, et passa au Collège des Jésuites de Québec, où il porte la date de 1720.

Hovel écrit :

« Le semblable faisoit ce grand Mithridates Roy de Pont, lequel par la bonne cognoissance qu'il avoyt de chasque simple qui luy avoyt esté apporté de divers païs, composa nostre Mithridat, lequel il cacheta de son nom. A la mienne volonté, Sire, qu'à l'exemple & imitation de ces braves Roys & Empereurs, il pleust à vostre Majesté faire dispenser en vostre ville de Paris, ces tant celebres antidotes de la Theriaque & Mithridat, lesquels serviroient grandement à eterniser la memoire de vostre Majesté, & d'ailleurs cela apporteroit un profit inestimable à vostre personne & à vos subiects : & pour ce faire choysir des hommes de bon entendement, bien versez en la Pharmacie & congnoissance des plantes, & liberalement survenir aux frais qu'il conviendroit faire pour avoir les vrayes simples d'Alexandrie par les François, d'Asie par les Venitiens, d'Aphrique & des Indes par les Portugois ; certes tels remedes seroyent beaucoup plus excellens qu'ils ne sont, & ne doute point que les effets ne feussent tels que les anciens les ont descript. »

On note ici la préoccupation de la santé publique, et la pression exercée sur le roi, chargé du bien public. Les médecins et pharmaciens de l'époque — nous sommes à la fin du xvi^e siècle — tenaient à impressionner le roi, Charles IX, en faveur de la santé publique. Hovel voulut entourer de toutes précautions le lancement de son livre. Il pria un rimeur, J. La Gessée, de composer la dédicace du livre au roi. Le poète se montra assez bavard ; il y alla de deux cent six vers alexandrins

On y trouve naturellement un éloge pompeux de Sa Majesté, accablé par tant de guerres, même à l'intérieur du pays, et des souhaits de bien rétablir la paix. Mais cela ne suffit pas, dit votre poète.

« Pourtant il ne suffit au magnanime Prince
De tenir comme vous paisible sa province,
Restablir la police, embrasser l'équité,
Et pour l'erreur sectaire y loger verité :
Mais aussi (car Dieu seul est Roy des consciences)

Qui fait remettre sus les arts, & les sciences,
 Qui ses faits valeureux rendront autant prisés
 Que si mille chappeaux de lauriers refrisés,
 Acquis par sa vaillance, environnoyent sa teste
 A plis entrelassés, en signe de conqueste. »

Ainsi, le pouvoir ne suffit pas ; il faut le « savoir », Cela n'est pas nouveau, a soin de dire le rimeur ; l'Antiquité, même sur ce point, nous sert des leçons :

« Aussi ces grands Heres de la vieille saison,
 Comme un vaillant Thesee, un Hercule & Iason
 Que Chiron le Centaure instruit en son ieune aage,
 Et l'Enfant que Phenix illustre personnage
 A sa mere Thetis rendit si bien apris,
 Furent preux & sçavans : gaignerent le prix
 De Chevaliers fameux parmy toute la Grece,
 Fut en science honneste, ou vaillante alegresse :
 Voire iusqu'à laisser un genereux desir
 A leurs Puisnés de prendre aux Muses leur plaisir. »

La science honnête, la disposition à cultiver les Muses, voilà qui convient aux Princes. En fait l'Histoire nous montre de ces personnages adonnés à ces beaux travaux :

« De là mille après eux ont or sçeu la pratique
 Du bel art d'*Oratoire*, or la *Mathématique*.
 Aux uns le *Poësie*, & la *Musique* a pleu,
 Les autres moins gaillars ont les *histoires* leu :
 Mais d'autres agités d'une ardeur plus gentile
 Pour plaisir ont choisi la *Medecine* utile,
 Comme amie de l'homme, & qui soigneuse appert,
 Curant les corps soumis à son remede expert :
 Si qu'une si loüable & parfaite doctrine,
 Dont le sage Hippocrat eut pleine la poitrine,
 Fit aux uns rechercher son salutaire fruit
 Aux autres le sçavoir dons elle nous instruit. »

Parmi les rois qui ont cultivé les Muses, les Sciences, la Médecine, il en est un qui a dépassé tous les autres, et c'est le grand Alexandre :

« Sire, ce grand vainqueur des Medois & des Perses,
 Qui sur eux redoubla ses victoires diverses,
 Pour l'Empire duquel ce qu'enseignent les cieux
 Ne luy sembloit iadis estre assez spacieux :
 Le dy ce grand monarque & guerrier Alexandre,

Qui par tout l'univers sa gloire fit espandre,
 Sçeut bien tel art, qui l'homme allege de ses maux,
 Et taschant mieux congnoistre au vray les animaux,
 Entretint à ses frais beaucoup des sçavans hommes,
 (Dont les admirateurs à ce iourd'huy nous sommes)
 En Asie, & dans Grece : & mesme, tant osa
 Son maïstre, que d'iceux l'histoire il composa,
 Leur genre y comprenant, leurs vies & natures :
 Puis les Peintres tirant au vif leurs pourtraitures,
 Nous laisserent hélas ! leur ouvrage si vain
 Que sans l'heureux travail de ce noble Ecrivain
 On congnoistroit non plus la nature, & les sortes
 Des animaux, qu'on fait leurs peintures iamortes,
 Dont l'aage ravisseur a fait un larrecin,
 Non de l'œuvre immortel d'un si bon Médecin. »

Voilà pour le monde hellénique. Les Romains, les chefs de l'Empire romain, se firent les disciples des Grecs, même en Médecine.

Pompée trouva sur sa route un adversaire redoutable en Mithridate, le roi du Pont. Le meilleur résultat de la campagne de Pompée en cette région, ce fut de connaître l'usage de certains remèdes et surtout le contrôle des poisons.

Strabon écrit qu'il pousse beaucoup de choses venimeuses dans la région du Pont. Mithridate commença à régner à l'âge de douze ans et il régna un demi siècle. Il étudia spécialement les poisons ; il s'y habitua même à petites doses. Hovel ne manque pas d'en dire un mot :

« D'autant que plusieurs belles choses dignes de remarque, que nous avons amplement exposees, en l'explication de la theriaque, sont aussi communes au Mithridat, ie me suis deliberé de les repeter en parlant d'iceluy : craignant qu'on ne m'objecte que ie ne fais que chanter une mesme chanson, mais ie poursuivray seulement, ce qui est propre au Mithridat. Et combien que le Mithridat soit bien plus ancien que la Theriaque, d'autant qu'il a esté inventé, & premierement compté par ce grand Mithridate Roy de Pont & de Bithynie, lequel nous lisons avoir tant fait de peine aux Romains (mais finalement vaincu, & surmonté par le grand Pompee) toutesfois, nous avons voulu en premier lieu parler de la Theriaque, afin que plusieurs choses qui en ont esté escrites, par les anciens, peussent estre accommodees au Mithridat. C'est une chose admirable de la grandeur & magnanimité de ce Prince, il avoit cela de particulier qu'il s'adonna fort à la Medecine : de sorte que luy qui tenoit soubssa domination une grande partie du monde, & qui estoit un des plus grands Princes de cest univers, avoit gens partout, pour luy

rapporter fidelement le naturel des simples : & spécialement de ceux qui estoient condamnez à la mort. »

Hovel insiste beaucoup sur ce point, et sur l'exemple donné par les grands Princes :

« En quelque nation que ce soit nous lisons les grands Seigneurs avoir esté tousiours songneux de quelques excellens & singuliers remedes, de la façon que Galien escrit au livre de la Theriaque ad Pis. que L'empereur Marc Aurelle a eu la Theriaque en honneur, comme choses precieuses & de grands delices : d'autant que ce remede & tous autres sont venuz des Empereurs, lesquels se delectoyent à avoir quelque singulier remede pour en faire participant leur peuple, & ainsi approcher à la nature des Dieux. Le mesme Galien au premier des Antidotes escrit, que du temps de l'empereur Antonius, tous les grands Seigneurs s'occupoyent à preparer la Theriaque, pour-ce que l'Empereur s'y plaisoit. Ne lisons nous pas aussi que ce grand Mithridates Roy de Pont, & de tant d'autres provinces, Prince fort belliqueux, encor' qu'il eust obtenu plusieurs victoires en diverses batailles, & eut l'usage de xxij. langues, esquelles il oyoit & respondoit à toutes nations qui luy estoient subiectes, s'est rendu plus renommé & plus illustre pour avoir inventé & composé plusieurs beaux Antidotes, & specialement celuy qui est de son nom appellé Mithridatium, ou Mithridatis Thereaca (duquel nous parlerons cy apres) que pour l'opulence & grandeur de son Royaume : Aussi estant decedé, Pompee le grand serra plus diligemment son antidote, avec les memoires concernans le fait des simples, qu'il ne fit les grands thresors qu'il trouva en ses despoilles. »

Ces direz valaient bien la peine d'être mis en vers, et le sieur La Gessée s'y emploie :

« Car en la medecine il n'est ouvrier qui treuve
D'antidotes plus grands où la bonté s'espreuve
De ce pere eternal envers le genre humain,
Leur donnant leurs vertus par l'œuvre de la main :
Tant pour la quantité des beaux simples qu'ils portent,
Que pour les seurs effaits qui de leur ayde sortent. »

Or, cette belle science des antidotes s'était perdue ; Hovel l'a retrouvée.

« Desquels l'usage hélas ! n'estoit pourtant venu
A nostre temps, depuis le vieil age chenu,
Sans un sçavant H O V E L, qui des sombres tenebres
D'oubliance, a tiré ces simples tant celebres,
Pour les vous faire voir en ce livre nouveau,
Que n'agueres il conçeut de son docte cerveau. »

La trouvaille du sieur Hovel a donc une importance majeure pour la santé publique ; le roi doit s'y intéresser. Comment ? D'abord en accordant son patronage au livre de Hovel :

« Et bien qu'estant parfait en l'art de Pharmacie
 Il ait monstré deia que la parque enduree,
 Ny la cource des ans, ny l'effort enuieux,
 Ne feront qu'il n'egale & modernes & vieux :
 Il voudroit neanmoins, (& de son esperance
 Depend encor l'esper de toute vostre France)
 Que vous fussiez icy non seulement fauteur
 Par vostre autorité du livre, & de l'Auteur. »

C'est le moins qu'on puisse attendre de Sa Majesté ; mais ce serait trop peu. Il y a, pour ainsi dire, tout un département de la santé publique à organiser :

« Mais qu'il vous pleust aussi faire choix de personnes
 Qui sceussent ioindre à l'art experiences bonnes,
 Et congneussent tresbien des plantes le pouvoir,
 Et que vostre faveur peust si fort esmouvoir,
 Qu'on le suivit au cours d'une si belle affaire,
 Vous subvenant aux frais qu'il y conviendroit faire.

Lors nous serions fournis par les Venitiens
 De ces simples venans des endroits Asiens,
 Et par les Portugais de ceux d'Inde & d'Afrique,
 Et des pays que tient le peuple Alexandrique
 Au moyen pratiqué de nos marchans François :
 Ce qui redonderoit à vostre gloire, aincois
 A vostre grand profit, & de vos subiets mesme :
 Et quand bien dans Paris vostre cité supreme
 Ces Antidotes bons vous faisiez dispenser,
 Et le chef de l'emprise ainsi recompenser :
 Veut que la Theriaque estant bien mise en œuvre,
 Veut qu'un Roy franchement liberal se decoeuve. »

César lui-même, note le rimeur, avait un tel département médical :

« C'est pourquoy Galien leur grand maistre, disoit
 Celle que pour Cesar iadis on composoit,
 Sur toutes autres estre excellente & meilleure,
 Ses propres medecins y travaillant à l'heure
 Qu'ils en estoient requis, ausquels son ayde fit
 Tirer de sa largesse un merveilleurs porffit. »

Évidemment, le roi de France ne peut faire moins que ces empereurs de jadis ; sa gloire et le bien public y sont intéressés.

« La vie s'en va comme un fantosme volage,
 Ou comme en l'air s'enfuit quelque large nuage,
 Quand l'horrible Aquilon des Nochers redouté
 Rue ses tourbillons d'un & d'autre costé :
 Mais quand vous laisserez une si noble marque
 De vos ieunes vertus, sur qui la fiere Parque
 N'estendra son pouvoir, S I R E, vous revivrez,
 Et d'un libre courage en cela vous suivrez
 Un brave Marc Aurelle, Adrien & Severe,
 Dont les noms fleurissans de nostre aage ou reveüe :
 Mesme ce preux Cesar, qui iadis fit armer
 Les bras de son Empire & sur terre & sur mer :
 Et tels autres par qui mille palmes gaignees
 Furent de vaillantise, & d'heur accompaignees,
 Estant si curieux, voire si diligens
 Que parfois au milieu d'affaires bien urgens,
 Ausquels l'extremité veut que tousiours on vaque,
 Ils faisoyent dispenser icelle Theriaque,
 Faisant (comme j'ay dit, ses beaux simples venir
 Dans Rome la fameuse, à fin d'en retenir
 Le fruit si necessaire : ou d'une main avare
 (comme riches ioyaux) gardoyent ce present rare,
 Pour en user pourtant en leur necessité,
 En dispersans au peuple en son adversité. »

A ce beau discours il faut une péroration ; La Gessée la condense en ses six derniers vers :

« S I R E, par ce moyen la Deesse emplumee
 Que nous autres mortels appellons Renommée,
 Embouchant sa trompette au bruit de mes vers,
 Cornera vostre los par ce large univers :
 Et remplira tousiours les cœurs & les oreilles
 Des escoutans, revis au bruit de ces merveilles ».

Comme frontispice à un traité de pharmacie, cette longue pièce de 206 vers aurait dû suffire. Mais Hovel croit à l'efficacité de la répétition du même thème, ce qui est bien le principe de la pratique de la publicité moderne.

En conséquence il obtient d'un autre rimeur un sonnet, destiné à faire comprendre à Sa Majesté que le plus beau cadeau à recevoir ce n'est ni chevaux, ni chiens, ni bouffons, ni armes, mais un livre de médecine.

SONNET EN FAVEUR DE

l'auteur, sur ce qu'il

dedie son livre au Roy.

« Je voy de toutes parts mainte offre aux Rois se faire,
 Les uns de bons chevaux leur feront un presant,
 Les autres de beaux chiens, autres en courtsant
 Offriront quelque esbat pour en tout leur complaire :
 Aucuns presenteront l'instrument militaire
 Un tranchant Coutelet, ou le Poignart louysant :
 Mais ie ne trouve rien qui leur soit plus duisant,
 Que l'offre qu'aujourd'huy fait un Appotiquaire :
 Un Hovel excité d'un cœur franc & loyal
 A faire à nostre Roy ce don plusque Royal,
 Non pas que seulement d'un Roy ce dont provienne,
 Ains pour aussi noter que le Roy doit avoir
 Congnoissance du corps, ayant sur luy pouvoir :
 Y a il donc present qui mieux aux Roys convienne? »

C. P. P.

Ce même rimeur renforce son sonnet par une ode en onze strophes, où il célèbre le « divin » travail de Hovel, l'égal d'Esculape, voire d'Apollon.

L'un des exemples les plus curieux de la poésie publicitaire au XVII^e siècle est sans contredit l'ouvrage de Marie Meurdrac.

C'est une curiosité, car il s'agit d'une femme-auteur, chose rare alors, et d'une femme chimiste, chose plus rare encore, enfin d'une femme chimiste qui ose publier un *Traité de chimie*.

C'est un tout petit livre divisé en six parties, dont la dernière traite des soins de beauté.

Marie Meurdrac redoutait le lancement d'un tel livre et elle s'entoura de précautions.

D'abord un titre :

La Chymie
 Charitable et facile,
 En faveur des Dames.
 Par Damoiselle M. M.
 Seconde Edition.

Paris.

Chez Jean d'Houry, à l'image S. Jean, sur le Quay
 des Augustins.

Avec Privilège et Approbation. 1674

Ce livre était dans la bibliothèque du Collège des Jésuites.

Après un titre alléchant, il fallait une patronne et protectrice, et ce fut la comtesse de Guiche, femme belle, aimée et chérie, populaire.

Enfin, des louangeurs ne seraient pas de trop. Ils n'y allèrent pas de main-morte, comme on peut en juger par quelques extraits.

A

MADemoiselle MEURDRAC,

Sur son Livre de Chymie, dédié à

Madame la Comtesse de

Guiche.

SONNET.

I'Admire ta doctrine, et ton fameux Ouvrage
Doit estre des Sçavans l'entretien précieux :
Tout brille dans ce Livre, et la première page
Montre un objet qui charme et les cœurs, et les yeux.

Il sçait joindre aux beautez la qualité de sage ;
Il donne de l'amour mesme aux plus envieus ;
Et les plus beaux Esprits par un commun suffrage,
Disent qu'en ce modèle on voit l'effort des Cieux.

C'est de ton choix illustre une marque bien juste
D'avoir pour Protectrice une Personne auguste,
Que la Terre et le Ciel contemplant à plaisir.

Des sublimes vertus Minerve estant amie,
Sans doute elle t'apprit l'art de si bien choisir ;
Car ce secret n'est point de ceux de la Chymie.

DU PELLETIER

A

MADemoiselle MEURDRAC,

Sur la dédicace de son Livre.

SIXAIN.

Quand vous auriez par vos Ouvrages
Obtenu tous les avantages
Qui sont justement deus aux fruits de vostre esprit,
Vous n'auriez jamais eu de si haute loüange

Que lorsque vous avez consacré cet escrit
A celle à qui l'on voit les qualitez d'un Ange.

Angélique SALERNE

A

MADemoiselle MEURDRAC

Sur la Chymie Charitable

& facile.

S O N N E T .

Cessez, peuples, cessez d'élever des Autels
A ceux qui vous avaiènt donné quelque peinture
Des secrets qu'en son sein renfermait la Nature,
Et ne les mettez plus au rang des Immortels.

Non, non, c'estait à tort qu'on les tenait pour tels,
Puis qu'ils nous ont voilé à une nuit très-obscuré
Ce que Dieu avait mis dans chaque créature,
Pour l'usage commun du reste des mortels.

Nous te devons Meurdrac bien plutost les hommages
Qu'autrefois ont rendu les Anciens à leurs Sages ;
Ils nous cachaient leur art d'un soin trop affecté

Et toy tu nous fais voir qu'il n'est plus difficile,
Et par un esprit plein de générosité
Enfin tu nous le rends charitable et facile.

P. D. L.

P R O S O P O P É E D ' A P O L L O N ,

Sur l'ouvrage de Mademoiselle

M e u r d r a c .

S O N N E T .

La Médecine vient de mon invention,
Et je suis, après Dieu, l'Opérateur du monde :
Ma puissance n'a point nulle part de seconde,
Et toute chose naist de ma seule action.

Les herbes et les fruicts sont ma production ;
Les animaux dans l'air, sur la terre, et dans l'onde :
Je fais les minéraux par la vertu seconde,
Et le Roy des métaux en sa perfection.

J'ay parmi les Mortels pour Compagnes deux femmes,
Dont l'illustre de G u i c h e en déroband mes flâmes,
Esclate dans la Cour comme un autre Soleil :

Et la docte M e u r d r a c dans son genre d'écrire,
En imitant mon Art partage mon Empire :
Et pas un de nous trois ne trouve son pareil.

I. D. S. N.

A

MADEMOISELLE MEURDRAC,

Sur son Livre de Chymie.

SONNET.

Cent fois j'ay célébré les plus sublimes faits
Des insignes Héros que l'Histoire nous vante :
Mais quand il faut parler d'une illustre Sçavante,
Ou je parle en tremblant, M e u r d r a c , ou je me tais.

Ton livre nous fait voir de merveilleux effets,
Qui des plus envieux ont surpassé l'attente ;
Ou foit que ton esprit imite, où qu'il invente,
Le curieux y voit la fin de ses souhaits.

Que nos Neveux un jour te donneront de gloire ;
Et pour dire le vray l'on aura peine à croire
Qu'une femme jamais eut tant de sçavoir.

Des secrets que ton Livre explique en chaque page,
Pour ne te rien cacher, je ne voudrois avoir
Que celui de louer dignement ton Ouvrage.

DU PELLETIER

SONNET.

Dites-nous quel Esprit, ou quelle Deïté,
Inspire le sçavoir qu'on voit en vostre Ouvrage,
Et qui vous a donné ce bel art en partage
De prolonger les jours, et rendre la santé ?

Vous sçavez, dites-vous, conserver la beauté,
Et des défauts du tein réparer le dommage ;
Mais du Sexe galand je vous promets l'hommage,
Si vous avez trouvé ce secret souhaité.

Non qu'il espère avoir cette délicatesse
Qu'on voit briller au tein de l'aimable Comtesse
A qui vous dédiez cet Ouvrage parfait.

La plus vaine de nous se souhaite moins belle,
Et vos plus beaux secrets auront assez d'effet
S'ils font suivre de loin cet illustre Modèle.

M.^{lle} D. I.

Cinq sonnets et un sixain, en rimes ronflantes, célébraient et la comtesse de Guiche, sans doute cliente de l'officine de Marie Meurdrac, et celle-ci, l'auteur. Ces deux dames montaient au firmament de la gloire rejoindre Apollon ! On ne fait pas mieux aujourd'hui. Même les cérémonies de « lancement » d'un nouvel ouvrage, dans les salons d'un club élégant, ne sauraient surpasser le déploiement de sonnets que les lectrices trouvaient en tête d'un livre.

Il est assez curieux que ce petit livre de Marie Meurdrac ait échoué sur les rayons de la bibliothèque des Jésuites à Québec. Le livre a pu être apporté de Paris par quelque femme élégante, épouse d'un gouverneur, ou d'un intendant ou d'un officier. Qui sait ? Il y eut peut-être à Québec une succursale de l'officine parisienne Meurdrac ? La clique de Bigot aurait suffi à la faire vivre, car les « soins de beauté » devaient faire partie du train de vie des dames de ce groupe, et d'autres aussi. Je laisse à d'autres le soin de commenter les recettes Meurdrac pour la beauté des femmes ; il y a là de quoi faire dresser les cheveux sur la tête !

Qu'il me suffise de résumer mon exposé :

la poésie publicitaire ;
la préoccupation de la santé publique ;
le culte de l'Antiquité ;
le respectueux rappel au Roi de ses devoirs envers le peuple ;
la venue des femmes dans le monde de la science,
voilà ce qu'on peut découvrir en ces vieux ouvrages de pharmacie
et de chimie, vieux de trois siècles.

ANALYSES

H. COLLOMB et G. MILETO. **La place du mépobromate dans la thérapeutique neuro-psychiatrique.** *La Presse médicale*, 69 : 1550, (28 sept.) 1957.

Les substances ataraxiques, tranquillisantes, semblent s'imposer dans un grand nombre de désordres psychiques et psycho-somatiques. Cependant, les possibilités d'action de ces médicaments ne sont pas illimitées. Leur efficacité apparaît plus pleinement dans les états névrotiques, dans certaines affections viscérales organiques ou fonctionnelles qui s'accompagnent de névropathies anxieuses.

Dans les psychoses le mépobromate s'est montré sans intérêt particulier ; tout au plus peut-il supprimer ou atténuer l'état d'appréhension du malade avant l'électrochoc, corriger les effets secondaires déprimants de la réserpine. Il peut encore diminuer l'anxiété dans beaucoup de manifestations psychotiques, faciliter le sommeil nocturne, faciliter la reprise de l'activité, la réinsertion familiale et sociale en diminuant l'appréhension du contact avec la réalité après les cures de ganglioplégiques.

Les états névrotiques constituent les principales indications du mépobromate. Les résultats obtenus, excellents dans certains cas, bons dans l'ensemble, sont fonction de la forme et de la gravité de la névrose.

Dans la névrose d'angoisse le mépobromate est souvent spectaculaire ; son action rapide apaise l'anxiété, diminue l'irritabilité générale, régularise le sommeil. Dans les phobies, les psychonévroses obsessionnelles, les résultats sont habituellement des plus satisfaisants. Les résultats sont moins heureux dans l'hystérie, dans les états hypochondriaques. Par contre les états dépressifs réactionnels sont en général très favorablement influencés.

Dans les états psycho-somatiques (névrose d'organe) : troubles respiratoire (dyspnée, asthme), troubles cardio-vasculaires (instabilité tensionnelle, tachycardies, palpitations), désordres digestifs (dyspepsie gastrique, vomissements, dyskinésie biliaire), manifestations cutanées (prurit, dermatoses), dysfonctionnement endocrinien, symptômes neurologiques (algies, tremblements), etc., les résultats sont très variables. L'amélioration est manifeste lorsque ces manifestations s'accompagnent d'inquié-

tude, d'anxiété. Le mépobromate apporte un apaisement à leur tension nerveuse à beaucoup d'insomniques, de surmenés, d'inquiets, de petits anxieux ; il leur procure un sommeil facile et calme. Pour certains d'entre eux le mépobromate à faibles doses est devenu un « aliment complémentaire » dont ils ne peuvent se passer.

Dans les toxicomanies le mépobromate a permis de sevrer rapidement certains opiomanes, en supprimant les troubles caractéristiques de l'état de besoin. Chez les alcooliques le mépobromate diminue l'anxiété qui accompagne l'abstinence. Dans le même ordre d'idée, il a paru faciliter l'abandon du tabac. Des insomniques intoxiqués par les barbituriques ont pu s'en libérer facilement avec des doses moyennes de 1,2 à 1,6 g par jour.

Dans de nombreuses affections neurologiques ou ostéo-articulaires s'accompagnant de contractures (Parkinson, sclérose multiloculaire, hémiplegies spasmodiques) l'action sur les contractures musculaires n'est pas très évidente. Cependant le malade en retire un bénéfice subjectif qui se traduit par une « détente physique et morale », ce qui facilite la rééducation motrice et permet une meilleure acceptation de la maladie.

L'épilepsie psycho-motrice n'est pas modifiée par le mépobromate. Par contre son action paraît très intéressante dans l'épilepsie petit-mal, le petit-mal idiopathique où il donnerait dans 85 pour cent des cas une amélioration sensible. Son action paraît nulle dans l'épilepsie grand mal. Les troubles neuro-végétatifs qui accompagnent la colite chronique, les désordres endocriniens (syndrome nerveux de la période prémenstruelle), les affections cardio-vasculaires (angor coronarien, hypertension), ont réagi favorablement au mépobromate, ainsi que l'irritabilité, l'inquiétude ou l'anxiété qui en sont les conséquences habituelles.

Il apparaît donc à l'usage que le mépobromate a des indications assez larges. Son effet principal est de réduire l'anxiété et l'angoisse. L'anxiété et l'angoisse accompagnent nombre d'affections psychiques et somatiques, et même la vie quotidienne dont l'« angoissement vital » est un des aspects fondamentaux. L'action du mépobromate est d'autant plus spectaculaire qu'il s'attaque à l'anxiété et à l'angoisse nées de rencontres ou de situations traumatisantes. Le mépobromate est utile dans les psychoses, très utiles dans les névroses, mais il ne saurait corriger la structure d'une personnalité morbide.

Honoré NADEAU

A. S. PRASAD, E. REINER et C. L. WATSON. **Syndrome of hypogammaglobulinemia, splenomegaly and hypersplenism.** (Syndrome d'hypogammaglobulinémie, de splénomégalie et d'hypersplénisme.) *Blood*, 12 : 926, 1957.

On connaît actuellement trois formes d'agammaglobulinémie : 1° la forme physiologique ou passagère des très jeunes enfants ; 2° la forme congénitale ; et, 3° la forme acquise. On sait aussi que l'absence

totale de gammaglobulines n'existe pas et qu'on peut, par certaines techniques sensibles, en démontrer des traces.

Les auteurs rapportent un cas d'hypogammaglobulinémie chez une de leurs patientes dont nous résumerons les principales caractéristiques. Il s'agit d'une femme de 65 ans qui est souffrante depuis 1949. Au cours des sept dernières années, la patiente a présenté 12 épisodes de pneumonie. Elle consulte pour de l'anémie et on lui découvre une splénomégalie, en 1955. En août 1956, elle est admise à l'hôpital pour de la fièvre, de l'ictère et du purpura. L'anémie est très grave, à 4,2 g d'hémoglobine ; on note une leucopénie à 2 100 et les plaquettes sont abaissées à 50 000. A l'électrophorèse sur papier, on trouve un taux très abaissé de gammaglobulines, soit 0,6 par rapport à la normale de 1,1. L'échec des transfusions et de la prednisolone entraîne les auteurs à penser à la splénectomie. L'opération est pratiquée et est suivie d'une hausse du nombre des plaquettes et des leucocytes. La rate ne présentait aucune anomalie spécifique à l'examen histologique. La patiente quitte l'hôpital 11 jours après son opération et reçoit des injections de gammaglobuline aux trois semaines. Son hémoglobine se maintient à 11,5 sans autre traitement. Deux mois après sa sortie de l'hôpital la malade est ré-admise pour une pneumonie bilatérale et décède.

Après avoir rapporté cette histoire, les auteurs discutent de l'association de l'hypogammaglobulinémie à l'anémie hémolytique. Dans trois cas de Brem et Morton, on parle de lymphoblastome folliculaire comme maladie causale. Un malade de Ramos a été opéré pour thymome. Dans plusieurs cas, on a retrouvé, comme seule lésion une hyperplasie des cellules réticulaires. Certains cas se sont accompagnés d'une adénomégalie, d'autres d'une hépatomégalie, la plupart avec baisse de l'un ou des trois éléments de la lignée myéloïde. Il existe un cas rapporté d'hypogammaglobulinémie avec splénomégalie sans manifestations hématologiques. Analysant leurs observations et celles qu'ils ont mentionnées les auteurs voient une relation étroite entre l'agammaglobulinémie, la splénomégalie et l'état d'hypersplénisme. Ils croient que l'hypogammaglobulinémie cause de multiples infections et, conséquemment, une hyperplasie du système réticulaire se développe, d'où une splénomégalie et de l'hypersplénisme. Cet article contient d'intéressantes hypothèses et ouvre un vaste champ à la recherche clinique.

Jean-Marie DELÂGE

Harrell E. RICHARD et Arthur C. CURTIS. **The treatment of North American blastomycosis with amphotericin B.** (Le traitement de la blastomycose nord-américaine avec l'amphotéricine B.) *Arch. Derm.*, 76 : 561-569, (nov.) 1957.

Les auteurs reconnaissent l'efficacité des diamidines aromatiques dans le traitement de la blastomycose nord-américaine, mais constatent que, dans certains cas où l'épreuve cutanée à la blastomycine est négative et

l'épreuve de la fixation du complément demeure positive, la stilbamidine et la 2-hydroxystilbamidine sont souvent inefficaces. Ces échecs les ont donc entraînés à traiter quatre patients avec un nouvel antibiotique, l'amphotéricine B, qui a des propriétés fungicides *in vitro*.

Cet antibiotique, qui se présente sous forme cristalline, a été administré à raison de 50 milligrammes par 1 000 cm³ de dextrose à cinq pour cent dans l'eau distillée.

L'amphotéricine B se donne par voie intraveineuse en gouttes à gouttes sur une période de six à huit heures. La solution est filtrée comme pour l'administration de sang.

Les quatre patients traités souffraient d'une blastomycose systémique qui avait résisté aux diamidines aromatiques. Tous avaient des lésions pulmonaires et cutanées. Deux d'entre eux présentaient des lésions osseuses destructives et l'un avait aussi une localisation à la prostate. Trois de ces patients reçurent une dose totale de un gramme et l'autre 0,5 gramme d'amphotéricine B.

Les résultats de ce nouvel antibiotique furent rapides, car les lésions cutanées guérirent complètement dans trois semaines et il fut impossible de mettre en évidence les blastomycètes dans les lésions cutanées et dans les expectorations.

Les manifestations d'intolérance se présentèrent chez les quatre patients sous forme de réactions fébriles et d'anorexie importante. Ces symptômes n'empêchèrent pas les patients de gagner du poids.

Les auteurs concluent à l'efficacité de l'amphotéricine B dans ces quatre cas de blastomycose systémique, mais ne peuvent pas conclure définitivement à cause de la courte période d'observation de leurs malades.

Jean GRANDBOIS

Paul WEBB, Lawrence N. CARLINGTON et Marvin J. SCHWARTS.

Insensible weight lost at hight skin temperature. (Perte insensible de poids à températures cutanées élevées.) *J. Applied Phys.*, **11** : 41, (juil.) 1957.

La perspiration insensible ou mieux la perte insensible de poids est la légère perte de poids qui s'opère graduellement du fait de la diffusion de l'eau au travers de la peau, de la perte d'eau par les voies respiratoires de même que par la différence de poids entre l'oxygène consommé et l'anhydride carbonique exhalée. Cette perte de poids est indépendante de celle qui est causée par l'activité des glandes sudorales.

La perte insensible de poids peut varier de 0 à 40 grammes à l'heure selon les variations de la température cutanée, du degré d'humidité et de l'importance des déplacements de l'air ambiant de même que de la pression barométrique.

Au cours de l'expérience le sujet est couché sur un filet de nylon fixé à un cadre de métal et suspendu à la plate-forme d'une balance indiquant continuellement le poids, à un gramme près. La perte d'eau par

les voies respiratoires est supprimée soit en faisant respirer le sujet dans un circuit clos qui devient rapidement saturé d'humidité soit encore en lui faisant respirer de l'oxygène pur saturé d'humidité par l'intermédiaire d'un masque.

Pour éviter toute sécrétion des glandes sudorales susceptibles de se produire lorsque la température cutanée s'élève au-delà de 32°C., les sujets reçoivent une dose initiale de cinq mg d'atropine par voie intraveineuse et, si le test se prolonge et s'il y a lieu, des doses additionnelles de deux mg d'atropine par voie intramusculaire.

Le test est conduit dans une chambre à température et à humidité contrôlées. L'humidité est maintenue à une pression de vapeur d'eau de cinq mm de mercure et la vélocité de l'air est maintenue constante à 120 pieds par minute. La température de la peau est mesurée par 18 thermocouples distribués aux surfaces les plus représentatives. De plus, on tient continuellement compte de la température rectale et détermine occasionnellement la consommation d'oxygène par un appareil clinique et relève des tracés électrocardiographiques. Quatre sujets, respectivement de 23, 27, 28 et 32 ans, servirent à cette expérience.

Comme on peut s'y attendre le comportement des sujets-contrôles et des sujets qui ne transpirent pas est diamétralement opposé.

1. En l'absence de transpiration, l'élévation de la température de la pièce ambiante entraîne une augmentation rapidement incontrôlable des températures cutanée et rectale.

2. La perte insensible d'eau s'élève avec l'augmentation de la température cutanée. Chez les sujets témoins dont la transpiration est normale on observe une rapide diminution de poids lorsque la température cutanée s'élève au-dessus de 33 degrés centigrades. Par contre, chez les sujets atropinés la diminution de poids se fait de façon régulière et constante sans qu'il y ait d'accentuation marquée de la courbe quelle que soit la température cutanée.

3. En établissant la relation entre la perte insensible de poids, le sujet ne transpirant pas, avec la pression de la vapeur d'eau à la peau il semble que cette relation soit constante et que la perte de poids augmente au fur et à mesure que la pression de la vapeur d'eau à la peau s'élève. Comme la valeur réelle de la pression de la vapeur d'eau à la peau n'est pas définitivement connue, les auteurs estiment que la pression de la vapeur d'eau à la peau est équivalente à la pression de la vapeur d'eau à la température de la peau. L'extrapolation de la courbe obtenue indique qu'à une pression de vapeur d'eau à la peau de 23 millimètres de mercure la perspiration devient pratiquement nulle.

PHARMACODYNAMIE DE L'ATROPINE

Les fortes doses d'atropine utilisées par les auteurs soit cinq mg par voie intraveineuse, leur ont permis d'observer des effets pharmacodynamiques très intéressants. Ces effets sont très rapides et à peine une à deux minutes après l'injection on observe déjà de la tachycardie et un effet sur le système nerveux central. Quant à la transpiration elle est supprimée après un délai de dix à vingt minutes.

Système nerveux central :

L'influence sur le système nerveux central se manifeste d'abord par de l'euphorie et par des accès d'anxiété, de l'hébètement et des rêves actifs. On observe encore une accélération et un empâtement du langage, de la perte d'attention, de l'ataxie, du vertige, de même qu'une perte de la perception visuelle de profondeur et de l'accommodation. Par contre, on observe pas de modification de l'orientation, des réflexes, ni des sensations périphériques.

Circulation :

L'injection de cinq mg d'atropine par voie intraveineuse entraîne une tachycardie légère de l'ordre de 110 à 120 à la minute de même qu'une légère vasodilatation cutanée et un blocage de la vasoconstriction cutanée. Par contre, on observe pas de modification de l'électrocardiogramme ni de variation de la pression artérielle.

Système autonome :

Les auteurs rapportent une légère dilatation des pupilles, un assèchement modéré des sécrétions vaso-pharyngées, une réduction marquée du tonus vésical et une réduction des bruits du péristaltisme intestinal.

Respiration :

Il semble n'y avoir aucune influence sur la respiration si ce n'est des accès de « besoin d'air » (*air hunger*) associés à de l'anxiété.

Thermorégulation :

Le blocage de la transpiration et de la vasoconstriction, provoquées par l'atropine, entraîne une perte des principaux mécanismes de contrôle de la température. Il devient dès lors possible de changer la température cutanée et même après un certain délai la température rectale, tout simplement en modifiant la température de la chambre.

G.-A. BERGERON

J. MARIE et E. ELIACHAR. **Coqueluche : étiologie, épidémiologie, bactériologie.** *Encycl. méd.-chir.*, Maladies infectieuses et parasitaires, 8017 B¹⁰ (2-1956), 4 pages.

L'étude de la coqueluche s'est notablement renouvelée depuis quelques années. La connaissance plus précise de la constitution antigénique du bacille de Bordet-Gengou (connaissance qui a permis la préparation d'un vaccin efficace), la description radio-clinique des pneumo-coqueluches, la préparation d'un sérum hyperimmunisé actif et de gamma-globulines spécifiques, l'introduction des antibiotiques dans la thérapeutique anticoquelucheuse constituent les principaux progrès

réalisés. Le lecteur trouvera donc ces nombreux points nouveaux dans le fascicule que J. Marie et E. Eliachar viennent de consacrer à l'étiologie, l'épidémiologie, la bactériologie et l'immunologie de la coqueluche.

P. ROYER et J. C. JOB. **Accidents provoqués par les antibiotiques fungiques.** *Encycl. méd.-chir.*, Maladies infectieuses et parasitaires, 8005 B¹⁰ (2-1956), 10 pages.

Pour bénins que soient les incidents communs et pour exceptionnels que soient les accidents graves, l'extraordinaire diffusion de l'antibiothérapie ne leur confère pas moins une grès grande importance clinique. P. Royer et J. C. Job distinguent : des accidents directs, de nature allergique, ou toxique et irritative ; des accidents indirects, par lyse de germes pathogènes ou par bouleversement de la flore microbienne saprophyte de l'organisme.

Les accidents allergiques sont surtout dus à la pénicilline et à la streptomycine ; leur prévention et leur traitement constituent une des parties les plus intéressantes de ce nouveau fascicule. Les accidents toxiques et par irritation (accidents sanguins et accidents cérébro-méningés surtout) résultent en grande partie d'un excès de la dose ou de la concentration de l'antibiotique administré. Ils sont bien plus rares que les accidents allergiques, généralement prévisibles et évitables par une posologie stricte.

Parmi les accidents indirects, les accidents par lyse de germes pathogènes ne sont pas spécifiques de l'antibiotique employé, mais de la maladie traitée ; quant aux accidents par déséquilibre de la flore saprophyte, ce sont actuellement les plus fréquents des accidents de l'antibiothérapie, et certains sont parmi les plus graves ; leur prévention et leur traitement sont étudiés en détail par P. Royer et J. C. Job.

Signalons enfin l'intérêt d'un tableau indiquant, pour chaque antibiotique, la fréquence des divers types d'accidents rencontrés.

H. WELTI et R. GÉRARD-MARCHAND. **Histologie normale et pathologique des glandes parathyroïdes.** *Encycl. méd.-chir.*, Glandes endocrines, 10011 B¹⁰ (1-1956), 4 pages, 8 fig.

En dehors de l'intérêt chirurgical propre aux parathyroïdes, la connaissance parfaite de leur *anatomie* est indispensable pour les reconnaître au cours des thyroïdectomies ; en cours d'opération, il faut aller au-devant de leur découverte, afin de les respecter. Il s'agit donc ici d'un sujet de première importance pour les chirurgiens comme pour les étudiants. Autant que le texte, la remarquable série de figures qui l'accompagne apporte au lecteur les indications les plus claires et les plus précises sur l'anatomie de cette région.

Quant à l'*histologie* de ces glandes, dont le polymorphisme cellulaire et architectural est considérable, sa connaissance est évidemment nécessaire à la compréhension des nombreux syndromes pathologiques qui peuvent intéresser les parathyroïdes. Huit coupes histologiques illustrent un texte à la fois complet et concis.

A. HADENGUE, M. DÉROT, L. POLLET. **Mercuré : généralités ; intoxications aiguës, subaiguës médicamenteuses et professionnelles**, *Encycl. méd.-chir.*, 16003 A¹⁰, A²⁰, A³⁰, A⁵⁰, (9-1955), 20 pages, 6 figures.

L'ensemble de ces fascicules présente toutes les notions utiles à propos des divers types d'intoxication mercurielle, ou hydrargyrisme. L'intoxication par les organo-mercuriels, professionnelle ou accidentelle, doit en être distinguée. Elle a une expression clinique très différente et les accidents toxiques semblent résulter plus des propriétés des radicaux organiques que du mercure lui-même. Aussi l'intoxication par les organo-mercuriels est-elle étudiée dans un autre fascicule de cette même mise au courant.

Les fascicules de A. Hadengue, M. Dérot et L. Pollet font état des nombreuses acquisitions nouvelles qu'ont apportées ces dernières années dans la clinique et la thérapeutique des intoxications par le mercure.

Signalons particulièrement l'étude clinique très poussée qu'a rédigée M. Dérot à propos de l'intoxication mercurielle aiguë, étude clinique qui s'accompagne d'une étude biologique très précise. Quant au chapitre de thérapeutique, il fait l'objet d'importants développements qui exposent les moyens thérapeutiques les plus modernes, du B.A.L. aux méthodes d'épuration extrarénale et aux injections du propionate de testostérone.

L'intoxication mercurielle médicamenteuse pose de nombreux problèmes à propos desquels A. Hadengue expose l'état le plus récent de nos connaissances. Signalons notamment l'intérêt des chapitres consacrés aux accidents des diurétiques mercuriels, accidents immédiats, accidents secondaires et accidents humoraux, aux rapports entre le mercure et l'acrodynie infantile, enfin aux moyens prophylactiques qui doivent permettre d'éviter ces accidents.

Enfin, l'intoxication professionnelle est étudiée par L. Pollet d'une façon très complète ; le lecteur y trouvera de nombreux points nouveaux, de grand intérêt, à propos de la clinique, du diagnostic, de la prophylaxie et du traitement de cette intoxication.

LIVRES REÇUS

Les précis du praticien : les intoxications. P. BARDENNE. *J.-B. Baillière & Fils*, édit., Paris, 1958.

Le médecin et son malade : *Vademecum* encyclopédique du médecin praticien. H. DOUSSET. *Librairie Maloine*, édit., Paris, 1958.

Corticothérapie et infections microbiennes non tuberculeuses. P. CHEYMOL. *Librairie Maloine*, édit., Paris, 1958.

Thérèse Neumann. Pierre GEMARE. *Librairie Maloine*, édit., Paris, 1958.

Contribution à l'étude de la périarthritis noueuse. P. LAMBERT. *Librairie Maloine*, édit., Paris 1958.

Pour obtenir une voix meilleure. Jean TARNEAUD. *Librairie Maloine*, édit., Paris, 1958.

Techniques de biochimie. Pierre THOMAS et Dominique REYMOND. *J.-B. Baillière & Fils*, édit., Paris, 1958.

REVUE DES LIVRES

Le parasitisme des cellules du sang chez l'homme, en particulier dans le sang des cancéreux, par E. VILIEQUEZ, chef de laboratoire du Centre de transfusion sanguine, professeur de médecine expérimentale à l'École de médecine et de pharmacie de Dijon. Microphotographies de M. Bizor, professeur à l'École de médecine et de pharmacie de Dijon. Un volume 16 × 24 de 190 pages, avec 100 microphotographies et 5 tableaux. *Librairie Maloine*, éditeur, 27, rue de l'École-de-Médecine, Paris (VI^e).

Dans cet ouvrage, de caractère entièrement original, la réalité de faits observables jusqu'alors non admis, est présentée pour la première fois, au monde scientifique.

La position ferme de l'auteur paraîtrait insoutenable, si elle ne s'appuyait sur une riche documentation de microphotographies. Les images retiennent, immédiatement, l'attention par la précision d'aspects polymorphes concernant la flore du parasitisme latent des cellules du sang.

Ce travail rejoint l'étude d'un problème qui passionne tous les esprits, même en dehors des milieux médicaux : celui de la pathogénie du cancer et de la présence des formes évolutives de micro-organismes dans le sang et les tumeurs. Ainsi apparaît l'intérêt d'observations dont la réalité n'a cessé d'être mise en doute. Les omissions et les erreurs de cette opposition sont soulignées en termes nets qu'autorisent la valeur de l'exposé scientifique et la haute tenue du texte.

L'introduction présente le passé et l'avenir de cette voie d'étude inconnue. Les chapitres techniques, polymorphisme évolutif et cultures bactériennes sont traités avec clarté et précision. Le chapitre concernant les données expérimentales de la théorie infectieuse est une revue d'ensemble des acquisitions sur la pathogénie du cancer. Un judicieux effort de rédaction a permis de réaliser avec concision un exposé cependant complet, accessible à tous les lecteurs. Une bibliographie abondante offre une documentation se rapportant aux nombreuses connaissances qu'exigent, actuellement, les études de l'étiologie du cancer. A la suite des travaux anciens tirés de l'oubli, apparaissent les publications les plus

récentes sur les évolutions bactériennes, les virus, la cytologie, l'optique électronique.

La partie bibliographique intitulée : « La recherche scientifique, ses voies et ses obstacles » paraîtra inattendue si on méconnaissait, combien intervient au cours d'un long effort, la psychologie passionnée du chercheur.

Le livre est illustré de 5 tableaux et surtout de 96 microphotographies originales qui, par leur valeur technique, représentent des documents précis qui feront accepter cette nouvelle base d'étude.

Bases pharmacodynamiques de la thérapeutique du système nerveux autonome, par René HAZARD, professeur de pharmacologie à la Faculté de médecine de Paris. Bibliothèque de thérapeutique médicale, professeur Raymond TURPIN, directeur. Un volume in-8° de 126 pages (1956) : 1 400 fr. G. Doin et Cie, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VI^e).

La pharmacodynamie se donne comme objet d'étude le mécanisme de l'action des substances toxiques ou médicamenteuses dans l'organisme. Elle établit les modalités de leur action principale et de leurs effets secondaires, détermine leur toxicité et les moyens de la combattre, la valeur des associations synergiques ou antagonistes.

Ce fascicule de la bibliothèque thérapeutique du professeur Turpin représente un exemple typique de cet apport de la pharmacodynamie à une thérapeutique rationnelle.

Les médicaments qui agissent d'une manière assez élective sur les organes et appareils innervés par le système nerveux autonome forment un groupe homogène dont l'étude a été divisée en trois parties.

I. SUBSTANCES AGISSANT DANS LE DOMAINE PARASYMPATHIQUE

1. *Parasympathomimétiques*. — Substances qui reproduisent les effets de l'excitation des nerfs parasympathiques (vague, moteur oculaire commun, corde du tympan, etc.) Les principales sont la choline et ses dérivés, la pilocarpine, l'ésérine, la néostigmine.

2. *Parasympatholytiques*. — Substances qui s'opposent aux effets de l'excitation des nerfs parasympathiques comme aussi à l'action des parasympathomimétiques et notamment à celle de l'acétylcholine considérée comme l'intermédiaire chimique de cette excitation. Atropine et ses succédanés mydriatiques ou antispasmodiques ; hyoscyamine, scopolamine et ses succédanés synthétiques utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson.

II. SUBSTANCES AGISSANT DANS LE DOMAINE SYMPATHIQUE

1. *Sympathomimétiques*. — Substances qui reproduisent les effets de l'excitation des nerfs sympathiques. Adrénaline et tous les corps groupés

autour d'elle, dérivés (noradrénaline) ou succédanés (type éphédrine et substances voisines).

2. *Sympatholytiques et adrénalytiques.* — Substances qui s'opposent aux effets de l'excitation des nerfs sympathiques (sympatholytiques) comme aussi à l'action de l'adrénaline considérée comme l'intermédiaire chimique de cette excitation (adrénolytiques). Alcaloïdes de l'ergot de seigle, et du Rauwolfia, yohimbine, sympatholytiques de synthèse et notamment les hypotenseurs.

III. SUBSTANCES A ACTION GANGLIONNAIRE PRÉDOMINANTE

Elles se divisent en deux classes suivant que leur action se montre soit d'abord excitante puis inhibitrice, soit uniquement inhibitrice sur les ganglions autonomes.

1. *Gangliostimulants secondairement ganglioplégiques.* — La nicotine est prise comme type de ce groupe car ses actions permettent de comprendre celles de produits comme la lobéline, à peu près seule substance de ce groupe utilisée en thérapeutique.

2. *Ganglioplégiques d'emblée.* — Spartéine et procaine (et procaïnamide) ; chlorpromazine (largactil*) plus neuroplégique que ganglioplégique ; ammoniums quaternaires ganglioplégiques, hypotenseurs ou curarisants.

Pour chaque substance utilisée en thérapeutique sont exposées les actions physiologiques, de brèves indications thérapeutiques principales avec la posologie courante que le médecin adaptera au cas à traiter. Chaque chapitre comprend aussi l'étude des actions secondaires dont il faut connaître les inconvénients quelquefois très importants ; l'étude des effets toxiques et leur traitement.

Ces renseignements de tous ordres permettront au médecin de bien connaître la puissance et éventuellement les dangers du médicament ; et le thérapeute pourra en toute connaissance de cause fixer son choix sur la médication la plus appropriée au traitement d'un cas pathologique donné.

Tuberculose initiale. *Symptomatologie — Traitement — Le terrain et l'évolution*, par Franck TISSOT, médecin chef des Préventoriums de Saint-Gervais. Préface du professeur agrégé KOURILSKY. Un volume in-8° de 184 pages, avec 11 figures dans le texte et 21 radios hors-texte (1956) : 1 500 fr. G. Doin et Cie, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VI^e).

C'est une synthèse, et non un ouvrage exhaustif sur la question, que l'auteur présente. D'une lecture facile, il fait le tour des problèmes essentiels de la tuberculose initiale, à la lumière des acquisitions les plus récentes.

Sans entrer dans le détail des chapitres ardu de la bactériologie et de l'anatomie pathologique, il fait, néanmoins, allusion, au cours de son exposé, aux travaux actuels qui présentent des connexions pratiques avec les problèmes quotidiens. C'est donc un ouvrage de mise au point utile, dans lequel beaucoup de médecins pourront puiser pour préciser leurs idées sur une question extrêmement vaste, qu'ils ne peuvent embrasser en grand détail. Ainsi, le chapitre du mode de contamination, celui si fameux des rapports de l'allergie et de l'immunité, celui, surtout, bien récent et encore souvent imprécis dans beaucoup d'esprits, de l'action des antibiotiques dans la tuberculose initiale, sont traités en quelques pages claires qui découlent des constatations scientifiques les plus récentes. La radiologie de la tuberculose initiale, bien illustrée, permet de pénétrer intimement le sujet.

Cependant, cet ouvrage n'est ni didactique ni trop théorique, car il fait perpétuellement référence au malade et au terrain. C'est une de ses originalités que ce souci de cadrer la maladie dans son contexte humain. Il se réfère, en particulier, dans un chapitre final, à la clinique du tempérament, qu'il estime être une méthode accessible, pratique et synthétique bien conforme à la nature humaine. Dans son esprit, cette clinique pourra un jour voir s'ouvrir un chapitre connexe de laboratoire, mais, comme dans toute médecine, ces deux disciplines se compléteront toujours.

Enfin, dans une conclusion, l'auteur trace les grandes lignes de l'évolution d'ensemble de la tuberculose et termine sur une note optimiste.

Le praticien et le spécialiste liront avec fruit cet ouvrage d'un des phthisiologues les plus avertis de notre temps.

Chirurgie du corps thyroïde, par Sylvain BLONDIN, chirurgien de l'hôpital Beaujon. Collection *Henri-Mondor*, section des monographies chirurgicales. Un volume de 292 pages, avec 37 figures (17 × 25,5). Broché : 2 000 fr. ; cartonné toile : 2 600 fr. *Masson et Cie*, éditeurs, 120 boulevard, Saint-Germain, Paris (VI^e).

En concevant l'idée de cette nouvelle collection chirurgicale, le professeur Mondor a pensé qu'à côté des traités, des manuels et de tous les livres impersonnels indispensables sans doute d'un point de vue didactique et documentaire, il y avait place pour des ouvrages d'un caractère différent.

Il a donc demandé à un groupe de jeunes chirurgiens, qualifiés par leur esprit et leur activité, d'écrire chacun en fonction de son expérience, une monographie qui, sans méconnaître ce qui a paru par ailleurs, exposerait avant tout les conclusions tirées de son activité personnelle.

C'est dire que ces livres ne doivent nécessairement obéir, ni dans leur étendue, ni dans leur présentation, ni même dans leur esprit, à des canons identiques. Forme et fond, selon la compétence personnelle de l'auteur, sont adaptés au sujet traité.

Le premier volume, consacré à la chirurgie du corps thyroïde, est dû au docteur Sylvain Blondin.

La thyroïdectomie bilatérale subtotalaire, qui a supplanté presque toujours les autres opérations, semblait avoir acquis une place solide dans le traitement des affections thyroïdiennes. Mais la découverte, il y a une quinzaine d'années, des antithyroïdiens de synthèse d'une part, de l'iode radio-actif d'autre part, rend nécessaire à nouveau une comparaison, sans parti-pris ni intransigeance, entre les résultats de ces traitements nouveaux et ceux, depuis longtemps connus, de la chirurgie.

Il s'agit d'essayer de fixer la place actuelle des exérèses chirurgicales dans le traitement des affections thyroïdiennes. Les endocrinologistes, les cytologistes et les chimistes ont accumulé une somme de travaux si importants qu'il n'est plus possible de conserver les descriptions un peu schématiques des goîtres, telles qu'on les trouve dans bien des monographies chirurgicales. Ces conceptions physio-pathologiques n'ont pas qu'un intérêt théorique, elles éclairent d'un jour tout différent la pathologie thyroïdienne et rendent plus complexe et plus nuancée la décision thérapeutique. Une opération, prestement imposée, sans examen soigneux, menée sans discernement, expose à nombre d'échecs ou, tout au moins, à des résultats qui se prouvent vite mauvais ou médiocres.

S'adressant surtout à des chirurgiens, cet ouvrage a pour but essentiel de préciser les indications thérapeutiques, d'analyser les résultats, d'essayer d'éviter complications et incidents. C'est ainsi que dans la description de la technique chirurgicale, seuls sont détaillés les points particuliers — sur lesquels trop souvent les auteurs sont brefs — dont la connaissance est nécessaire pour procéder, avec sécurité, à l'ablation de tel ou tel goitre, ou pour éviter, dans les cas difficiles, la blessure d'un organe dangereusement exposé.

Dans l'esprit même de la collection, l'auteur a voulu présenter, sous l'éclairage des acquisitions que fixe une abondante littérature, sa vaste expérience personnelle de la chirurgie thyroïdienne, acquise dans les grands hôpitaux parisiens et en pratique privée. Son étude s'appuie sur 667 thyroïdes opérées, dont 221 maladies de Basedow et 177 adénomes.

DIVISIONS DE L'OUVRAGE

I. La thyroïdectomie sub-totale. — Principes généraux. — Complications des thyroïdectomies. — II. Méthodes d'examen. — Examen clinique. — Explorations fonctionnelles. — III. Le goitre dit « simple ». — Goîtres diffus. — Goîtres nodulaires. — Goîtres intrathoraciques. — Kystes et faux kystes thyroïdiens. — IV. Les thyrotoxicoses. — Maladie de Basedow. — Adénome toxique. — Cardiothyroèses. — V. La thyroïdectomie totale chez les cardiaques non basedowiens. — VI. Goitre et myxœdème. Crétins goitreux. — VII. Les cancers thyroïdiens. — Infections aiguës et chroniques. — Index alphabétique des matières.

CHRONIQUE, VARIÉTÉS ET NOUVELLES

Société médicale des Hôpitaux universitaires de Québec

Séance du vendredi, 6 décembre 1957, à l'École de médecine

1. Bernard BELLEAU (département de biochimie) : *Étude biochimique du mode d'action d'agents adrénolytiques* ;
 2. Louis BERLINGUET, Didier DUFOUR et Fernand MARTEL (département de biochimie) : *Essais chimiothérapeutiques sur quelques tumeurs cancéreuses* ;
 3. Guy LAMARCHE (département de physiologie) : *Le système spino-olivo-cérébelleux. Études oscillographiques* ;
 4. André POTVIN (département de bactériologie) : *Infections à petits anaérobies* ;
 5. André McCCLISH et J.-A. GRAVEL (département d'anatomie) : *Circulation extracorporelle.*
-

Séance du vendredi, 20 décembre 1957, à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus

1. Paul GALIBOIS : *Anesthésie pour commissurotomie mitrale* ;
 2. J.-P. BERNIER, Henri LAPOINTE et Charles PLAMONDON : *De l'usage des radio-isotopes comme moyen de diagnostic* ;
 3. Maurice HÉON : *Un malade et ses maladies* ;
 4. De la Broquerie FORTIER : *A propos des réticulo-endothélioses malignes du nourrisson.*
-

Témoignage au doyen Jobin

Les membres de la Faculté de médecine ont vivement apprécié la promotion de leur doyen à des fonctions académiques et administratives intégrales.

A l'occasion de cet heureux événement, les professeurs titulaires et les professeurs agrégés de la Faculté ont dîné récemment avec leur chef de file et ont exprimé par la voix du professeur A.-R. Potvin, le témoin de leur admiration et de leur amitié à leur distingué doyen.

Élections à la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Québec

A l'assemblée générale annuelle de la Société médicale des hôpitaux universitaires de Québec, tenue à l'École de médecine le 10 janvier 1958, le docteur Sylvio Leblond, professeur titulaire de la clinique médicale à l'Hôtel-Dieu de Saint-Vallier de Chicoutimi a été élu à l'unanimité président de cette société. Le docteur Honoré Nadeau, chef de clinique médicale de l'Hôpital du Saint-Sacrement et professeur titulaire de diététique a été élu vice-président et les docteurs Charles-A. Martin, professeur agrégé, chef du Service de neuropsychiatrie à la Clinique Roy-Rousseau et le docteur Grégoire St-Arnaud, assistant universitaire dans le Service de gynécologie de l'Hôtel-Dieu de Québec, respectivement secrétaire et trésorier. Les directeurs de la société sont les docteurs Arthur Bédard, Charles-Auguste Gauthier, Jean-Marie Lemieux, Alphonse Pelletier et René Simard.

Prix Bergeron

A l'assemblée annuelle de la Société médicale des hôpitaux universitaires de Québec, le docteur Maurice Giroux, président sortant de charge a communiqué les noms des récipiendaires des prix de la bourse C.-J. Bergeron, accordés par la maison *Charles E. Frosst & Co.*, aux auteurs des meilleurs travaux présentés au cours de l'année.

Le premier prix a été mérité par les docteurs Louis Berlinguet, Didier Dufour et Fernand Martel, du département de biochimie de la Faculté de médecine pour leur communication intitulée *Essais thérapeutiques sur quelques tumeurs cancéreuses*.

Le deuxième prix a été attribué au docteur Jean Couture, du Service de chirurgie de l'Hôpital du Saint-Sacrement pour sa communication intitulée *Résection intestinale massive*.

« Précis de puériculture et de pédiatrie » *

Dans ce volume, le docteur Fortier se propose de diffuser les connaissances de la physiologie et de la pathologie infantile en réunissant « les notions aujourd'hui reconnues essentielles et fondamentales au développement harmonieux et complet de la personnalité physique et psychique de l'enfant ainsi qu'à sa protection et au recouvrement de la santé lorsque la maladie l'imprègne et, parfois hélas, le conduit à la mort ».

« Dans un avant-propos l'auteur définit ce que ce *Précis* a voulu être. Un guide d'hygiène infantile à l'usage des écoles d'infirmières, des étudiants en médecine, des assistantes sociales, des hygiénistes et des médecins de pratique générale. Que tous veuillent y voir le souci de les familiariser avec l'esprit médical et social de la puériculture ; qu'ils y trouvent aussi un *précis de pédiatrie* élémentaire, soit à la compréhension de l'enfant devant la maladie, soit à l'établissement d'un diagnostic rapide et précis des différentes affections dont l'enfant est si fréquemment atteint.

« Nous nous sommes abstenu d'être, en pathologie infantile, descriptif de l'évolution des maladies et de discourir sur leurs thérapeutiques. Sans cette limite volontaire nous nous serions acheminé obligatoirement vers un « traité de pédiatrie » et aurions dépassé les besoins essentiels de ceux à qui ce *Précis* est destiné.

« La séquence suivie est voulue, à la fois par la chronologie de la vie infantile, par ses propres besoins hygiéniques, sociaux et médicaux. »

Pour atteindre ce but, l'auteur divise son livre en trois parties : la puériculture médicale, la puériculture sociale et la pédiatrie.

Après une étude démographique de la population, l'étude des phénomènes de la croissance tant physique que psychique et un rappel des fonctions digestives chez le nourrisson, l'auteur aborde l'étude de la puériculture proprement dite en exposant successivement l'allaitement maternel, l'allaitement artificiel, avec une étude des laits industriels, et l'ablactation. Il complète cette première partie par un exposé de l'hygiène générale de l'enfance traitant de l'hygiène corporelle, de l'hygiène vestimentaire, de l'hygiène des loisirs et de l'hygiène de l'habitat.

En puériculture sociale, après un exposé de la génétique médicale, l'auteur traite d'abord de l'eugénisme, incluant une étude médicale et morale du « contrôle des naissances ». L'assistance médico-sociale de la maternité, incluant l'importance de l'éducation de la population et du rôle de l'État, fait l'objet de la section de la puériculture sociale prénatale tandis que les Services de protection sociale de l'enfance depuis le premier

* Par de la Broquerie FORTIER, F.A.A.P., professeur titulaire de clinique pédiatrique à la Faculté de médecine de l'université Laval, chef du Service de pédiatrie à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus. Un volume 20 × 14 de 548 pages. Wilson et Lafleur Limitée, éditeurs, 39 ouest, rue Notre-Dame, Montréal, 1957.

âge jusqu'à l'âge scolaire sont exposés dans la section de puériculture sociale postnatale.

En pédiatrie, l'auteur traite successivement de l'infection, de la pathologie de la nutrition, de la prématurité, des affections des voies respiratoires, des affections cutanées, des affections du système nerveux, des affections du sang et des organes hématopoïétiques, des affections de l'appareil urinaire, des troubles des métabolismes, de l'appareil cardiovasculaire, du foie et du pancréas, de l'appareil locomoteur, et des glandes endocrines.

Au total, un *Précis de puériculture et de pédiatrie*, bien présenté, que nous recommandons fortement à tous ceux que l'auteur, à des titres divers, a voulu atteindre.

Geo.-A. BERGERON

L'Association des ophtalmologistes de la province de Québec

Constituée légalement en vertu d'une charte provinciale, l'Association des ophtalmologistes de la province de Québec groupe tous les médecins spécialisés en ophtalmologie qui veulent en faire partie. Elle est reconnue comme telle par le Collège des médecins et chirurgiens de la province de Québec auquel elle doit allégeance.

Ses buts principaux sont de maintenir à un niveau élevé la compétence scientifique de ses membres, de mieux répondre ainsi aux exigences ophtalmologiques de la population, et de protéger efficacement les saines prérogatives de ses adhérents. Elle entend opérer dans tous les domaines de sa juridiction en s'appuyant sur la sympathie active de tous les groupements médicaux déjà en existence.

Voici la composition de son exécutif :

Président : docteur René Charbonneau, Montréal.

Vice-président : docteur John Nicholls, Montréal.

Secrétaire-trésorier : docteur Michel Mathieu, Montréal.

Conseillers : docteur Jules Brault, Montréal.

docteur K. B. Johnston, Montréal.

docteur J.-Arthur Fafard, Lévis.

docteur Émile Pelletier, Québec.

docteur François Badeau, Montréal.

docteur J.-Rolland Viger, Montréal.

docteur Jean Lacerte, Québec.

Fondation A. de Rothschild

EXPOSÉ ANNUEL SUR L'ORGANISATION DU TRAVAIL DE LABORATOIRE ET SUR L'ACCÉLÉRATION DES EXAMENS DITS DE « ROUTINE »

Démonstrations de techniques et instruments nouveaux

Sujets traités :

- L'utilité des laboratoires spéciaux pour les examens dits de « routines » ;
- Le dépistage systématique d'états pathologiques inapparents ;
- L'unification des prélèvements de sang pour toute l'hématologie et la sérologie ;
- L'unification des moyens de contention pour tous les appareils habituels de laboratoire ;
- La suppression de l'hémolyse des échantillons de sang et la centralisation des examens ;
- Le classement unique des échantillons et la suppression des manipulations individuelles des tubes ;
- L'accélération de la répartition des liquides. La centrifugation de grandes séries.

Techniques accélérées et en série :

- de la sédimentation sanguine ;
- de la recherche de l'anémie par l'hématocrite ;
- de la détermination des groupes sanguins ;
- de la recherche de la syphilis ;
- des antistreptolysines ;
- des réactions quantitatives biologiques ;
- du sucre urinaire, de l'albumine du sang urinaire.

Techniques plus rationnelles :

- de la numération des éléments figurés du sang ;
- du taux de la prothrombine ;
- des réactions de floculation des protéines sériques.

Conseils concernant :

- le classement des réactifs au laboratoire ;
- le lavage de la verrerie.

Ce cours sera fait du 3 au 7 mars 1958, tous les après-midi de 14 heures à 18 heures, par A. Suchet, chef de laboratoire.

Il est destiné plus particulièrement aux médecins et techniciens des Services publics, des centres de transfusion, de la médecine du travail, de la médecine d'outre-mer, de la médecine militaire, etc.

Le nombre des participants est limité. Droits d'inscription : 4 000 francs.

Renseignements au laboratoire : 56, avenue Mathurin-Moreau, Paris (XIX^e), téléphone NOR. 63.63.

NOUVELLES PHARMACEUTIQUES

Distinction honorifique conférée à un savant suisse

Répondant à une invitation de l'Académie royale suédoise des sciences de l'ingénieur, M. Albert Wettstein, qui est à la tête de la recherche pharmaceutique chez Ciba-Bâle a donné le 6 décembre dernier une conférence sur *les problèmes de la recherche et du développement de médicaments nouveaux*. En reconnaissance des travaux qu'il a entrepris dans ce domaine, M. A. Wettstein s'est vu attribuer le prix d'honneur de l'Académie royale.

Après avoir souligné le rôle de l'expérimentation scientifique qui est de poursuivre la découverte de remèdes nouveaux, il a abordé certains problèmes particulièrement intéressants de son vaste domaine d'activité. Il a été, à cette occasion, amené à parler des récents résultats de ses travaux sur les hormones cortico-surrénales qui ont acquis une réputation mondiale. Il a terminé son exposé en traitant pour la première fois d'une nouvelle substance active, appelée le « facteur de la diurèse sodique », qui est très probablement de la plus haute importance biologique.

Nomination à la *Schering Corporation*

Schering Corporation Limited annonce la nomination de Claude Demers au poste de représentant médical. Natif de la ville de Québec, Monsieur Demers est diplômé en pharmacie de l'université Laval et possède plusieurs années d'expérience en pharmacie de détail. Il habite à Montréal, 7300, rue Bordeaux. M. Demers est marié et père d'un enfant.

Nomination d'un directeur médical chez *Frank W. Horner*

Le docteur J. R. MacDougal fut récemment nommé directeur médical de la maison *Frank W. Horner Limited*, Montréal. Il a déjà travaillé pendant trois ans et demi comme officier médical en chef de la Section des nouveaux médicaments pour le Conseil d'administration de la nourri-



Docteur J. R. MacDougal

ture et des produits pharmaceutiques, département du bien-être national à Ottawa. Le docteur MacDougal reçut son doctorat en médecine à l'université de Toronto après plusieurs années de travail actif en chimie organique et pharmaceutique, en pharmacologie et en toxicologie.

Recherches sur les anticoagulants

Deux experts en recherches médicales de l'université Queen ont trouvé un nouveau support dans leurs études de nouveaux agents anticoagulants pour le traitement de la maladie coronaire. Le doc-

teur W. K. MacDonald, directeur de recherches de *Schering Corporation Ltd.*, importants fabricants de produits pharmaceutiques à Montréal, a remis de la part de la compagnie un chèque de \$6 750 au docteur Ford Connell, professeur de médecine à l'université, et au docteur George Mayer qui collabore à ses recherches.

Le docteur MacDonald a dit que Schering s'intéresse vivement aux progrès du traitement de l'athérosclérose, maladie des artères qui provoque des hémorragies cérébrales et la thrombose coronaire. La compagnie accorde régulièrement des subventions pour venir en aide aux recherches dans divers domaines de la médecine et en 1957 a fondé une bourse pour les recherches médicales dans les universités canadiennes. La subvention accordée pour les recherches sur les anticoagulants poursuivies à l'université Queen's qui, jusqu'à présent, étaient en grande partie entretenues par la Fondation J. P. Bickell, de Toronto, constitue une orientation nouvelle de la politique de Schering.

Le docteur Connell et le docteur Mayer travaillent sur les anticoagulants depuis cinq ans et ils ont mis au point des méthodes de contrôle entièrement nouvelles. Actuellement ils ont étendu le cadre de leurs travaux à l'étude des effets des anticoagulants autres que la prévention de la formation de caillots.

Directeur médical chez *John Wyeth*

La nomination du docteur Donald A. Smith au poste de directeur médical de *John Wyeth & Brother (Canada) Limited*, vient d'être annoncée par M. Gordon Gray, président de cette compagnie.

Le docteur Smith, qui était attaché au Service médical d'outremer du ministère de la santé et du bien-être social, exerçait autrefois la médecine générale à Niagara-Falls.

Né à Hamilton, il compléta ses études élémentaires en cette ville et obtint son doctorat en médecine à l'université de Toronto. Il fit son internat aux hôpitaux General et Sunnybrook, de Toronto.

Le traitement à long terme avec la *Prednisona* présente des avantages marqués

Les résultats d'une expérience à long terme, pour l'étude de l'emploi de la prednisona et la prednisolone dans 132 cas d'arthrite rhumatismale, ont prouvé que ces stéroïdes possèdent des propriétés remarquables et

« sont supérieurs à la cortisone et l'hydrocortisone » selon un rapport publié par le docteur Abraham Cohen et collaborateurs dans un numéro récent du *J.A.M.A.*

Ce rapport a signalé plusieurs avantages importants des corticostéroïdes les plus nouveaux sur la cortisone et l'hydrocortisone.

Les chercheurs constatèrent une rétention du sodium ; l'absence d'une augmentation d'excrétion du potassium ; et le peu de risque d'hypertension durant l'administration de la prednisone, *Meticorten*, et de la prednisolone *Meticortelone*. Les auteurs déclaraient également que lors du traitement à la prednisone l'indice de fréquence de l'ulcère peptique n'est pas plus élevé que celui des premiers corticostéroïdes.

Les auteurs déclaraient que « l'observation d'un traitement de l'arthrite rhumatismale au moyen de la prednisone pendant plus d'un an, laisse peu de doute sur le fait que la prednisone et son stéroïde apparenté, la prednisolone, sont des stéroïdes supérieurs à la cortisone, à l'hydrocortisone et à la corticotropine », et ils ajoutaient « une guérison ou une amélioration peut être obtenue parfois avec la prednisone chez les patients dont le traitement avec la cortisone ou l'hydrocortisone n'a pas été satisfaisant à cause d'effets indésirables ou d'une action réduite ».

Parmi les 132 patients ayant bénéficié d'une action favorable quatre ont été désignés dès le début comme cas aigus ; 36 patients souffraient de leur maladie depuis 6-12 mois, et 92 patients depuis un an ou plus. Plus de la moitié des patients avaient été traités au préalable avec de la cortisone, de l'hydrocortisone ou soumis à l'aurothérapie. Au début du traitement, la prednisone était administrée à raison de 5 mg toutes les 6 heures, jour et nuit pendant une semaine. Grâce à ce traitement un soulagement symptomatique était obtenu en 12 heures dans la plupart des cas. A la fin de la première semaine de traitement satisfaisant, la posologie était réduite à 17,5 mg par jour. Ensuite on continuait à réduire la dose à raison de 2,5 mg par semaine aussi longtemps que les symptômes ne réapparaissaient pas. La durée du traitement variait de trois mois à un an, et quelques patients furent soumis au traitement pendant 18 mois.

Deux nouveaux sulfamides à libération prolongée :

le *Sul-Spansion* liquide et les comprimés *Sul-Spantab*

A cause de la résistance accrue des staphylocoques à la pénicilline, et, dans une certaine mesure, aux antibiotiques, les infections causées par ces bactéries présentent souvent un problème thérapeutique sérieux. Les résultats excellents obtenus chez des patients traités avec un nouveau sulfamide, le sulfa-éthylthiodiazol, sous forme de suspension à libération prolongée (*Sul-Spansion*) ou de comprimés à désagrégation contrôlée (*Sul-Spantab*), indiquent que ce dernier est un complément précieux au

petit nombre de médicaments qui gardent leur efficacité contre ces bactéries.

D'autre part, on a longtemps cherché à pouvoir obtenir, dans la thérapeutique sulfamidée, des concentrations ininterrompues et prolongées de l'élément actif dans le sang et dans l'urine. Du fait que le *Sul-Spansion* est une adaptation liquide du principe *Spansule*, et que les comprimés *Sul-Spantab* sont également à libération prolongée, ils permettent d'assurer des concentrations soutenues pendant toute la journée et toute la nuit, avec une seule dose orale toutes les 12 heures. Il va sans dire que cette posologie offre des avantages incontestables au patient qui, d'une part ne sera pas incommodé par une multitude de doses journalières et, d'autre part, ne s'exposera pas au risque des doses oubliées.

Au cours des études menées sur cette nouvelle préparation chimiothérapeutique, l'absence complète de réactions d'intolérance, graves ou moyennes, atteste l'innocuité du sulfa-éthylthiodiazol. Un facteur important est la grande solubilité de ce sulfamide dans l'urine et le peu de dérivés acétylés formés dans le sang (moins de 5%) et dans l'urine (de 5 à 10%). La possibilité d'effets nocifs sur les reins par suite de cristallisation est, pour ainsi dire, complètement éliminée.

Le *Sul-Spansion* liquide et les comprimés *Sul-Spantab* assurent une activité antibactérienne puissante contre un grand nombre de bactéries Gram-positives et Gram-négatives. En outre, ils se sont avérés remarquablement efficaces contre beaucoup de bactéries qui ne sont pas sensibles aux autres sulfamides, et même, dans beaucoup de cas, là où des antibiotiques à spectre étendu étaient restés sans effet.

Bishoff¹ entreprit une étude sur 78 patients — 35 adultes et 43 enfants — atteints d'infection respiratoire ou urinaire. Il leur administra le sulfa-éthylthiodiazol à libération prolongée et obtint de bons résultats dans 97% des cas. Deux patients seulement ne répondirent pas au traitement, tandis que les 76 autres virent leur état s'améliorer rapidement ; la température revint à la normale dans les 48 à 72 heures qui suivirent la dose d'attaque du médicament.

« Les faits significatifs », dit l'auteur, « étaient la très grande proportion des staphylocoques (98%) sensibles au médicament et les résultats cliniques excellents obtenus chez les malades. » Et Bishoff conclut : « ... la réponse clinique des patients au cours de cette évaluation indique que le sulfa-éthylthiodiazol, sous forme de médicament à libération prolongée, permet un traitement efficace des infections bénignes ... réservant ainsi l'emploi des antibiotiques aux maladies graves. »

Cette double présentation du sulfa-éthylthiodiazol offre au médecin une grande flexibilité posologique. Le *Sul-Spansion* liquide constitue la préparation de choix pour usage en pédiatrie, alors que les comprimés *Sul-Spantab* sont indiqués pour les adultes.

1. BISHOFF, R. J., The use of a new sustained release antibacterial agent in general practice, *Antibiotic Med. & Clin. Ther.*, (novembre) 1956.

Nouveauté pharmaceutique : *Kenacort*

Description. *Kenacort* (triamcinolone Squibb) est un dérivé de la prednisolone. Il se distingue des substances glucocorticoïdes antérieures par ses propriétés anti-allergique, antirhumatismale et antiphlogistique qu'il exerce sans provoquer de rétention aqueuse et sodique, ni modifier l'équilibre potassique, d'où une sécurité plus grande que celle de toute autre substance corticoïde. Il offre en outre cette précieuse particularité de ne causer aucune stimulation psychique artificielle ce qui permet au médecin de diminuer le traitement corticoïde sans se buter à la résistance du malade asservi à une euphorie factice. Sans être un diurétique à proprement parler, *Kenacort* délivre heureusement les sujets d'un excédent de sodium et d'eau accumulé à la faveur d'un traitement cortico-stéroïde précédent.

Indications. Arthrite rhumatismale, dermatoses, lupus érythémateux disséminé, asthme bronchique, leucémies, néphropathie, rhinite vasomotrice, lymphosarcome, emphysème pulmonaire, œdème angio-neurotique, maladie de Hodgkin, fibrose pulmonaire. *Kenacort* peut également offrir des avantages pour le traitement de la bursite aiguë, de la fièvre rhumatismale et de certaines dyscrasies sanguines.

Administration. Le dosage le plus efficace varie pour chaque cas; il doit être établi individuellement et d'après la maladie à traiter. On conseille une dose orale d'attaque de huit à 20 mg par jour, en doses filées. On la diminuera graduellement dès qu'une réaction satisfaisante se sera produite (de deux mg tous les deux à trois jours) jusqu'à ce qu'on ait atteint la dose d'entretien la plus satisfaisante.

Présentation. Comprimés rayés d'un et de quatre mg ; flacons de 30.

Stocks. Chez votre fournisseur habituel.

Présentation d'un nouveau produit : *Ecolid* ^(R)

Fabricant. Compagnie Ciba, Limitée.

Description. L'*Ecolid* (chlorosondamine) est un nouvel agent de blocage ganglionnaire très efficace pour administration orale et parentérale aux malades affectés d'hypertension modérée, grave et même maligne. L'effet obtenu avec *Ecolid* est plus doux, plus satisfaisant et plus facile à prévoir que celui obtenu avec les autres agents de blocage ganglionnaire. *Ecolid* est un agent antihypertensif puissant qui doit être administré avec soin comme tous les agents de blocage ganglionnaire.

(R) Marque déposée.

Indications. *Ecolid* est spécialement indiqué dans les cas d'hypertension maligne et réfractaire, hypertension que les diètes, les cures de repos et la plupart des médicaments ne parviennent pas à soulager.

Posologie. On peut obtenir des renseignements complets au sujet de la posologie à suivre en écrivant à Compagnie CIBA Limitée, 1235, avenue McGill College, Montréal 2, P. Q.

Présentation. Comprimés *Ecolid* (Rotocotes) ^(R), à 10 mg. (orange), 25 mg (ivoire) et à 50 mg (rose ; flacons de 100).

Solution pour administration parentérale : Ampoules de 1 ml contenant 5 mg d'*Ecolid* ; cartons de 5 mg.

Schering lance un nouveau corticoïde-antihistaminique

Une nouvelle suspension ophtalmique, *Metreton*, puissant corticoïde-antihistaminique, a été lancée sur le marché par Schering Corporation Limited, compagnie pharmaceutique de Montréal. Cette nouvelle préparation est l'association de chlor-tripolon, l'antihistaminique le plus fréquemment prescrit, et d'acétate de méticortelone dans une solution isotonique pour application ophtalmique.

La suspension ophtalmique *Metreton* est indiquée dans les phases exsudatives et inflammatoires des troubles oculaires, tels que la conjonctivite allergique et la blépharite ; l'iritis et l'irido-cyclite ; la kératite et la sclérite. La suspension soulage rapidement « l'œil rouge » allergique de toute démangeaison, des brûlures et du larmolement et est employée à titre prophylactique après les interventions chirurgicales et les extractions de corps étrangers ; elle diminue le risque de cicatrice oculaire.

Chaque centimètre cube de suspension ophtalmique *Metreton* contient 2 mg (0,2%) d'acétate de méticorténone (prednisolone) et 3 mg (0,3%) de gluconate de chlorophène-pyridamine. Cette suspension est présentée en flacons compte-gouttes de 5 c.c.
