

LAVAL MÉDICAL

VOL. 15

N° 7

SEPTEMBRE 1950

COMMUNICATIONS

STREPTOMYCINO-RÉSISTANCE ET COROLLAIRES THÉRAPEUTIQUES

par

Maurice GIROUX

Chef de laboratoires à l'Hôpital Laval

Depuis que la thérapeutique moderne utilise de plus en plus contre les maladies infectieuses les sulfamidés et, surtout, les antibiotiques, un des principaux obstacles, à côté de leur plus ou moins grande toxicité, a toujours consisté dans l'acquisition par les germes traités d'un certain degré de résistance à l'égard du médicament en question.

Le bacille de Koch ne fait pas exception à cette loi générale et acquiert assez rapidement, à l'égard de la streptomycine, une résistance néfaste pour tout traitement ultérieur.

Ce fait a été constaté, dès 1944, par Schatz et Waksman, qui, en étudiant l'action bactériostatique de la streptomycine *in vitro* sur le bacille de Koch, ont pu se rendre compte de la sensibilité extraordinaire de ces bacilles pour l'antibiotique.

On a également observé que, au cours d'expériences sur l'animal, lorsqu'on inocule un animal avec une souche qu'on a au préalable rendue

résistante, l'action bactériostatique de la streptomycine se montre alors nulle, comparativement aux résultats extraordinaires obtenus par W. H. Feldman et N. C. Hinshaw chez le cobaye inoculé avec une souche sensible. Et, malheureusement, ce qui est vrai *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, l'est également chez l'homme soumis à un tel traitement. E. P. Youmans, E. H. Williston, W. H. Feldman et N. C. Hinshaw, en 1946, ont mis en évidence l'acquisition de la résistance des souches isolées de malades, éprouvées avant et après le traitement à la streptomycine. Et depuis, de nombreux auteurs, tant américains qu'anglais et français, ont apporté des statistiques démontrant qu'il est important si non avant le traitement, du moins au cours du traitement de la tuberculose par cet antibiotique, de faire l'épreuve de la sensibilité ou de la résistance de la souche infectante.

Techniques diverses :

La recherche de la streptomycino-résistance peut se faire, au laboratoire, par différentes méthodes, quoique, cependant, le principe est en général toujours le même.

Il s'agit de faire cultiver la souche à l'étude sur des milieux, soit liquides, soit solides, contenant de la streptomycine à des concentrations croissantes, par exemple de 1, 5, 10, 50, 100, 1,000 gamma ou microgrammes.

Les premiers essais ont été faits avec des milieux liquides, en particulier le milieu de Dubos, en mesurant la croissance des bacilles par comparaison turbidimétrique.

Cependant, ces milieux liquides, qu'il s'agisse de ceux de Dubos, de Sula, de Youmans ou de Sauton, sont sujets, à cause de certains de leurs constituants — le Tween 80, en particulier, pour le Dubos — à faire varier l'action bactériostatique de la streptomycine, ainsi que l'ont démontré M. W. Fisher, aux États-Unis, et P. Hauduroy et ses collaborateurs, en Europe.

C'est pourquoi, on utilise, aujourd'hui, de préférence, des milieux solides, tels que le milieu de Lœwenstein ou d'autres milieux de même sorte qui présentent l'avantage d'ensemencer le bacille directement sur les milieux-test, sans isolement préalable de la souche.

Depuis ces dernières années, plusieurs auteurs ont préconisé différentes méthodes visant toutes à diminuer le laps de temps nécessaire à l'obtention d'un résultat positif.

Telles sont les méthodes de A. Meyer et R. Gallant, de S. J. Coletsos et H. Boisvert, et c'est pour atteindre ce même but qu'on utilise les cultures sur lames de D. M. Pryce, comme l'ont fait, avec succès, Jensen, puis E. Bernard, B. Kreiss et A. Lotte.

Une autre méthode originale préconisée par P. Hauduroy et W. Rosset, de Lausanne, consiste à mélanger le produit pathologique contenant le bacille de Koch directement avec de la streptomycine, à raison de 500 microgrammes, d'une part, et 5,000 microgrammes, d'autre part, et à ensemercer les produits ainsi traités sur le milieu de Lœwenstein. On fait évidemment, un témoin et on lit les résultats, après une quinzaine de jours d'étuvage.

D'après ces auteurs les renseignements que l'on obtient correspondent à ceux que fournissent les méthodes de dosage plus longues.

Nous avons, pour notre part, à l'Hôpital Laval, employé un milieu gélosé glycéro au jaune d'œuf préconisé par la Société américaine Trudeau et dont la technique a été expliquée par A. B. Karlson et G. M. Needham, de la Clinique Mayo.

Il s'agit d'un milieu de Herrold modifié dont la composition est la suivante :

Gélose nutritive déshydratée (Bacto-Difco)	23 grammes
Eau distillée	750 grammes
Glycérine	10 c. c.
Vert malachite à 2 pour cent	10 c. c.

A 75 centimètres cubes de ce milieu, on ajoute de la streptomycine, à la concentration désirée.

A 75 centimètres cubes de chaque milieu streptomyciné, on ajoute 25 centimètres cubes de jaune d'œuf frais.

On met en tubes, on incline, et on stérilise par tyndallisation. La concentration de streptomycine qui nous a semblé la plus utile consiste en 1, 10, 50, 100, 1,000 microgrammes par centimètre cube du milieu.

Une épreuve consiste donc dans l'ensemencement de six tubes de milieu de Herrold : un sert de témoin et les autres contiennent l'antibiotique à différentes concentrations. Les produits pathologiques bacillaires sont traités pour détruire les germes pyogènes ordinaires, homogénéisés et ensemencés en quantité égale sur les six milieux ci-haut mentionnés.

Les résultats se lisent, en général, quinze jours après l'ensemencement, bien que, cependant, la culture soit en proportion de la quantité de bacilles ensemencés.

On peut se demander à quelle concentration de streptomycine par centimètre cube correspond le début de la résistance du bacille de Koch à l'antibiotique?

Depuis la classification donnée par K. S. Howlet et ses collaborateurs, on considère, en général, que le virage de la sensibilité se fait à une concentration de 10 gamma de streptomycine par centimètre cube du milieu solide, la résistance étant de plus en plus grande aux concentrations supérieures.

On peut donc, de cette façon, effectuer un véritable dosage de la résistance acquise par une souche tuberculeuse.

Nous nous sommes donc basé sur cette concentration de 10 microgrammes pour établir la sensibilité ou la résistance des souches que nous avons étudiées.

Nous présentons, au moyen du tableau 1, les résultats que nous avons obtenus par l'étude de quatre-vingts souches différentes obtenues du poumon, de la plèvre, des méninges et du pus.

Des faits énoncés dans le tableau, nous pouvons tirer quelques constatations et, conséquemment, quelques conclusions que nous ferons pour chacun des organes que nous avons étudiés.

Poumons :

Soixante et six souches provenant du poumon et qui nous ont été fournies, soit par des expectorations, soit par des liquides de lavage bronchique ou de lavage gastrique, ont montré un pourcentage de 57.1 pour cent de résistance à l'antibiotique.

TABLEAU I

Streptomycino-résistance

Provenance des souches	Nombre	Souches sensibles (-10 γ)	Souches résistantes (+10 γ)	Souches résistantes %	Degré de résistance et dose de Streptomycine
<i>POUMONS :</i> Expectorations..... Lavage bronchique..... Lavage gastrique.....	66	29	37	57.1	R 10 γ 85 grammes 50 γ 125 grammes 100 γ 146 grammes 1,000 γ 145 grammes
Liquides pleuraux.....	6	5	1	16.7	S(5) 1 γ 67 grammes R(1) 20 γ 50 grammes
Liquides céphalo-rachidiens....	7	6	1	14.3	S(4) 1 γ 59 grammes S(1) 10 γ 34 grammes R(1) 1,000 γ 43 grammes
Pus.....	1	0	1		R. 100 γ 82 grammes
TOTAL.....	80				

Cela semble établir que la streptomycine-résistance se développe rapidement, au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire. Nous avons également constaté que ce sont les formes cavitaires de la tuberculose pulmonaire qui donnent les résistances les plus rapides et les plus fortes, tandis que les formes évolutives sans perte de substance, sans ulcérations, sont moins génératrices de formes résistantes de bacille de Koch.

Ces résultats sont en concordance avec ceux qui ont été obtenus par plusieurs auteurs, tels que S. Bernstein, N. D. D'Esopo et W. Steeken, J. B. Barnwell, P. A. Bunn et A. M. Walter ; E. Bernard, B. Kreiss et A. Lotte ; W. T. Howard, K. S. Howlett et leurs collaborateurs. Ces derniers auteurs ont même constaté, après des études faites en série des souches microbiennes que la résistance à plus 10 unités augmente ainsi :

soit, dans 25 pour cent des cas, après un traitement de trente à soixante jours ; dans 48 pour cent des cas, après un traitement de soixante à quatre-vingts jours ; dans 70 pour cent des cas, après un traitement supérieur à quatre-vingt-dix jours.

W. L. Howard affirme que les différences qu'il a trouvées dans l'acquisition d'une résistance supérieure à 10 microgrammes, au cours des formes ulcéro-caséuses ou fibreuses des tuberculoses pulmonaires, quand il les compare à celle des formes non cavitaires, est de 84 pour cent à 5 pour cent. On a cherché à expliquer par différentes hypothèses ces divergences dans l'acquisition de la résistance, suivant les formes anatomo-cliniques de la tuberculose pulmonaire, en insistant surtout sur la difficulté de pénétration de l'antibiotique dans le caséum et les cavités et la multiplication rapide des germes dans ces tissus, ce qui amènerait une plus grande proportion de germes nouvellement résistants.

Liquides pleuraux :

Les six souches provenant de liquides pleuraux se sont montrées sensibles dans 83.3 pour cent des cas, et nous n'avons constaté aucune différence suivant le mode d'administration de la streptomycine, soit exclusivement intramusculaire, soit intramusculaire et intrapleurale.

Il semble donc que le bacille de Koch infectant la plèvre garde longtemps sa sensibilité à l'égard de l'antibiotique. Ce fait concorde avec ce que nous avons observé dans les souches provenant des méninges : il s'agit de deux feuillets histologiques ayant la même structure de séreuse et le bacille de Koch semble s'y comporter de la même façon, au point de vue de l'action de l'antibiotique.

Liquides céphalo-rachidiens :

Les sept souches isolées de méningites tuberculeuses se sont montrées, malgré un traitement intensif intramusculaire et intrarachidien, sensibles dans la proportion de 85.7 pour cent ce qui indique que la résistance a peu de tendance à s'installer chez les bacilles infectant les méninges.

E. Bernard, B. Kreiss et A. Lotte ont fait des constatations du même ordre et, de plus, ils ont observé que le bacille isolé à la suite d'une

rechute gardait, le plus souvent — onze cas sur treize — sa sensibilité initiale.

On peut donc prolonger le traitement pendant longtemps, dans les cas de méningite bacillaire, sans crainte de voir s'installer une résistance du germe infectant.

Corollaires thérapeutiques :

Nous croyons donc, après d'autres auteurs, en particulier, avec E. Bernard et ses collaborateurs, que les faits biologiques apportés par la recherche de la streptomycino-résistance du bacille de Koch doivent dicter une ligne de conduite pratique dans le traitement par les antibiotiques, des diverses localisations et des différentes formes anatomocliniques de la tuberculose.

Dans la tuberculose pulmonaire, il faut séparer les formes simples des formes complexes ; les premières, consistant en lésions granuliques miliaires ou broncho-pneumoniques, bénéficient d'un traitement intensif par la streptomycine, sans qu'il y ait trop de risques de voir s'installer une résistance du germe ; d'autant plus que ce sont, en général, des cas graves, à évolution rapide, ne pouvant bénéficier, jusqu'à aujourd'hui, d'aucun traitement plus approprié.

Dans les formes complexes, dont le type est la lésion ulcéro-caséuse ou ulcéro-fibreuse, à évolution chronique, lente, il faut manier l'arme antibiotique avec prudence, car ces malades ne peuvent en bénéficier longtemps, sans voir s'installer une résistance microbienne qui se montre nuisible pour le traitement ultérieur de leurs lésions.

Chez ces derniers malades, l'arsenal thérapeutique classique, cure hygiéno-diététique et collapsothérapie médicale et chirurgicale, semble bien être encore l'arme de choix.

La streptomycine ne devant servir que dans les cas d'urgence, par exemple, pour juguler une poussée évolutive aiguë greffée sur la lésion chronique ou, encore, avant et après une intervention chirurgicale collapsothérapeutique ou une autre opération.

Dans les pleurésies, surtout quand elles sont purulentes, les résultats que nous avons obtenus, jusqu'à ce jour, semblent justifier l'emploi de l'antibiotique, sans crainte de provoquer un état de résistance de la part

du bacille en cause. Mais, comme, en général, la lésion pleurale est tributaire de la lésion pulmonaire, c'est le poumon qui doit déterminer le procédé thérapeutique qui doit être adopté à ce point de vue.

Dans la méningite tuberculeuse, le pourcentage très faible de résistance que le bacille a acquise, fait que cette localisation du bacille bénéficie d'un traitement intensif qui peut être longuement prolongé et même repris, sans aucun danger de cet ordre.

Et, d'ailleurs, c'est le seul traitement qui peut amener une sédation des symptômes et, parfois, la guérison de la méningite.

Conclusion :

La recherche de la streptomycino-résistance du bacille de Koch, au cours d'un traitement par cet antibiotique, peut rendre de réels services aux thérapeutes.

Elle peut éviter un traitement inutilement prolongé dans les formes ulcéro-caséuses ou fibreuses de la tuberculose pulmonaire, alors que les malades pourraient bénéficier d'un autre traitement.

Elle permet également de suivre le traitement, dans les cas des autres localisations du bacille de Koch dans l'organisme humain. Le point de vue épidémiologique doit nous intéresser également, car, la streptomycino-résistance étant irréversible, une fois installée, elle fait qu'un malade infecté par une de ces souches sera privé d'une des armes qui se montrent le plus efficaces dans l'arsenal thérapeutique antituberculeux dont nous disposons actuellement.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARNWELL, J. B., BUNN, P. A., et WALKER, A. M., *Amer. Rev. Tuberc.*, **56** : 485, 1947.
2. BERNARD, E., KREIS, B., et LOTTE, *La Presse médicale*, **66** : 965, 1949.
3. BERNARD, E., et KREIS, B., *Revue de la Tuberc.*, **13** : 124, 1949.
4. BERNSTEIN, S., D'ESOPPO, N. D., et STEENKEN, W., *Amer. Rev. Tuberc.*, **58** : 344, 1948.
5. COLETOS, P. J., et BOISVERT, H., *Revue de la tuberc.*, **13** : 344, 1949.
6. FISHER, M. W., *Amer. Rev. Tuberc.*, **57** : 58, 1948.

7. HAUDUROY, P., et ROSSET, W., *Revue de la tuberc.*, **12** : 834, 1948.
 8. HOWLETT, K. S., O'CONNOR, J. B., SADUSK, J. F., SWIFT, W. E., et BEARDLEY, F. A., *Amer. Rev. Tuberc.*, **59** : 402, 1949.
 9. HOWARD, W. L., MARESH, T., MUELLER, E., YANNITELLI, S. A., et WOODRUFF, C. E., *Amer. Rev. Tuberc.*, **59** : 391, 1949.
 10. KARLSON, A. G., et NEEDHAM, G. M., *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic.*, **23** : 401, 1948.
 11. LONG, ESMOND, R., *Un. Int. contre la Tuberc.*, **20** : 269, 1950.
 12. MEYER, A., et GALLAND, R., *Revue de la Tuberc.*, **13** : 116, 1949.
 13. PRYCE, D. M., *J. Path. & Bact.*, **53** : 327, 1941.
 14. YOUMANS, E. P., WILLISTON, E. H., FELDMAN, W. H., et HINSHAW, N. C., *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic*, **21** : 126, 1946.
-

CONSIDÉRATIONS
SUR L'ACIDE PARA-AMINOSALICYLIQUE
EN TUBERCULOSE PULMONAIRE

par

Charles-H. DORVAL

Assistant universitaire à l'Hôpital Laval

La phtisiologie, comme toute discipline médicale spécialisée, doit grouper les recherches des techniciens et des cliniciens, suivre avec méthode la maladie à tous les stades de son évolution, afin d'aborder les problèmes nouveaux de façon scientifique. Jamais, dans le passé de la tuberculose pulmonaire, nous n'avons vu les cliniciens et les hommes de laboratoire procéder avec autant de rigorisme pour aboutir à des conclusions pratiques précises (1). En effet, c'est de recherches physico-chimiques théoriques qu'on est parti pour vérifier, expérimentalement et dans les Services hospitaliers, les propriétés pharmacodynamiques de l'acide para-aminosalicylique. Nous croyons, dès maintenant, que si ce composé n'est pas la formule idéale pour lutter contre le bacille de Koch, la connaissance du rôle propre à chacune des fonctions caractéristiques de sa molécule permettra d'en arriver à la mise au point d'un composé chimique excessivement utile (2).

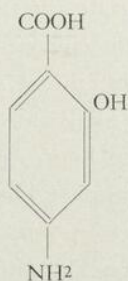
Nous n'avons pas la prétention d'avoir contribué, de près ou de loin, à cette étude et aux découvertes qui en ont résulté. Mais, comme la démonstration peut être intéressante, nous donnerons un résumé des recherches entreprises par Bernheim (3) et Lehmann (4), aux États-Unis, et par Pierre Uhry et Hilfiger, en France (5).

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES
DE L'ACIDE PARA-AMINOSALICYLIQUE

Nous savons que le bacille de Koch est un aérobie qui a besoin d'oxygène pour se développer et se multiplier. Il respire. Comment empêcher l'oxygène, si abondant en milieu pulmonaire, de se rendre jusqu'au bacille? Le chimiste vous répondra qu'il s'agit de trouver un corps qui ralentira l'adsorption d'oxygène et qu'on appelle un inhibiteur d'oxydation. Or, Youmans (6), en étudiant des produits tuberculostatiques, avait trouvé dans l'acide para-aminosalicylique, à la fois, un très fort inhibiteur d'oxydation et un antibiotique très puissant. Il s'agissait de vérifier, en milieu bacillaire humain, les données expérimentales déjà acquises au sujet de cette substance.

Des analyses biochimiques faites sur des cultures de bacilles de Koch et en milieux caséeux ont prouvé l'existence d'acide para-aminobenzoïque dont la formule stéréochimique est assez semblable à celle de l'acide para-aminosalicylique, mais dont les propriétés en diffèrent grandement. L'un peut facilement prendre la place de l'autre, mais, tandis que la forme salicylique est inhibitrice d'oxydation, la forme benzoïque est nettement insuffisante pour empêcher ce phénomène. La mesure de l'oxygène qui a été fixé, dans un temps défini, par l'oppanol C en présence de divers composés a révélé que la durée d'inhibition, pour une même concentration, était quarante fois plus longue pour l'acide para-aminosalicylique que pour l'acide para-aminobenzoïque.

Par ailleurs, l'activité bactériostatique des sulfamidés sur le bacille de Koch est empêchée par l'acide para-aminobenzoïque, tandis que la forme salicylique, dans une proportion d'un quinzième, en poids, contrebalance cette action. Voilà les premiers résultats qui ont été obtenus (3 et 4).



En développant la formule de l'acide para-aminosalicylique, nous trouvons qu'il possède une fonction phénol, une fonction amine et une fonction acide. Cette dernière, en plus d'exalter les deux premières au point de vue de l'inhibition de l'oxygène, permet une pénétration plus facile en milieu caséux qui est, lui aussi, acide. C'était un des reproches qu'on faisait à la streptomycine basique, de ne pouvoir agir sur le caséum, alors que son action dans les formes exsudatives était si rapide.

Wilcox a démontré, par la théorie des antagonistes métaboliques, que l'acide para-aminosalicylique peut remplacer facilement un acide moins stable, comme l'acide para-aminobenzoïque, et peut même neutraliser complètement son action. Donc, l'acide para-aminosalicylique entre en contact plus facilement avec le bacille de Koch, neutralise ou remplace l'acide para-aminobenzoïque et peut inhiber la respiration du bacille en même temps qu'il est fortement bactériostatique, comme nous le verrons plus loin (9).

PRÉSENTATION ET POSOLOGIE

La formule chimique globale de l'acide para-aminosalicylique est $C_7H_7O_3N$. C'est un acide organique faible employé sous forme de sel de sodium comme une poudre blanche cristalline qui se décompose à $150^{\circ}C$. D'où, la difficulté à le stériliser. Soluble dans l'eau et dans l'alcool, il est aussi amphotère, en ce sens qu'il se solubilise dans les alcalis faibles, comme le bicarbonate de soude, et dans les acides forts, comme l'acide nitrique. L'absorption par le tractus intestinal ne modifie pas sa formule et on le retrouve intact dans le sang et dans les urines.

Chez l'homme, l'ingestion de quatre grammes d'acide para-aminosalicylique se traduit par une courbe de concentration sanguine qui atteint son acmé entre la trentième et soixantième minute, à raison de 0 g. 05 à 0 g. 10 pour mille, suivant les sujets. Elle baisse ensuite très vite, jusqu'à la deuxième heure, pour atteindre un taux presque nul, après quatre heures. Paraf et Desbordes (7) conseillent donc de faire prendre deux grammes, toutes les deux heures, le jour, et quatre grammes, toutes les six heures, la nuit. Ce traitement est prolongé

pendant un mois, avec repos d'un mois, puis il est repris dans les mêmes conditions. Durant toute la durée du traitement, la concentration sanguine doit être maintenue entre 0 g. 010 et 0 g. 020 pour mille. La quantité idéale semble être d'au moins 0.20 gramme par kilogramme de poids, par jour, *per os*.

On peut aussi le donner par voie sous-cutanée ou intraveineuse dans des solutions variant entre 20 et 30 pour cent. La solution doit être stérilisée au moyen d'un filtre Seitz, à cause de sa décomposition à la chaleur. On peut aussi l'employer pour lavage intrapleurale et intrabronchique, à raison de 10 centimètres cubes d'une solution à 20 pour cent, ce qui fait deux grammes (8). Le produit peut aussi être aromatisé avec de l'essence de citron, de menthe ou du café. Sa digestibilité peut être accrue par addition de soda ou de citrate de soude. Une formule qui semble se généraliser de plus en plus consiste à utiliser 500 centimètres cubes d'eau distillée. On ajoute 60 grammes de bicarbonate de soude et 100 grammes d'acide para-aminosalicylique, en ayant soin d'ajouter ces substances qu'une à la fois et en petite quantité, à cause des interréactions qui se produisent. On filtre ensuite et on ajoute 5 gouttes d'esprit de menthe. De cette solution, 5 centimètres cubes contiennent un gramme d'acide para-aminosalicylique. On fera donc ingérer, cinq fois par jour, 10 centimètres cubes de cette solution.

L'ACIDE PARA-AMINOSALICYLIQUE ET SES RÉSULTATS EN TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE

In vitro, l'effet bactériostatique de l'acide para-aminosalicylique est d'environ un microgramme par centimètre cube de milieu de culture. Cette action est ralentie ou inversée par la présence d'acide para-aminobenzoïque ou en milieux contenant d'autres bactéries. Par ailleurs, l'efficacité du médicament revient si on ajoute de nouveau du plasma. Une autre constatation intéressante mérite d'être signalée. Il a été prouvé que l'acide para-aminosalicylique empêche le développement des souches streptomycino-sensibles H³⁷RV tout aussi bien que celui des souches H³⁷RVNR¹ streptomycino-résistantes. L'effet est total pour une

concentration de 1.2 gamma par centimètre cube et partiel pour une concentration de 0.6 gamma par centimètre cube. Toutefois, cette action sur la croissance d'une souche H³⁷RV est fortement renforcée, si on ajoute de la streptomycine, mais elle n'est aucunement influencée en présence de l'autre souche qui est résistante (9).

In vivo, les conclusions de Bloch, Vennessland et Ebert, après des travaux poursuivis pendant deux ans sur les cobayes, sont les suivantes : en utilisant l'association des deux produits, streptomycine et acide para-aminosalicylique, on peut se servir d'une plus petite dose de chacun sans diminuer leur efficacité et tout en réduisant les effets toxiques inhérents à chacun d'eux. En second lieu, on peut anticiper une résistance moins rapide à la streptomycine en associant les deux médicaments. En effet, l'acide para-aminosalicylique est considéré comme capable de supprimer les souches devenues résistantes à mesure qu'elles se produisent (10).

Levaditi, en étudiant le pouvoir antibiotique de l'acide para-aminosalicylique vis-à-vis la tuberculose expérimentale de la souris et après injection intraveineuse d'un milligramme de bacille de Koch, a noté que toutes les souris traitées vivaient encore après quarante jours et n'avaient pas perdu de poids, alors que toutes les souris sans médication étaient mortes entre la quinzième et la vingt-troisième journée. Sacrifiées à cette date, les survivantes présentaient des lésions microscopiques variables, souvent cicatricielles. L'auteur concluait que l'acide para-aminosalicylique a une action incontestable sur la tuberculose expérimentale de la souris, mais que ses effets sont moins marqués que ceux produits par la streptomycine (11).

Feldman, Karlson et Hinshaw (12) ont eu à peu près les mêmes résultats sur le cobaye, tandis que McClosky, Smith et Frias (13) arrivaient aux mêmes conclusions chez les lapins. En comparant les effets isolés de la streptomycine et de l'acide para-aminosalicylique sur les animaux de laboratoire injectés avec des souches de bacille de Koch, on est généralement d'avis que l'action de la streptomycine est de beaucoup supérieure à l'autre dans les formes de primo-infection ou de réinfection massive.

CONSTATATIONS CLINIQUES
A PROPOS DE L'ACIDE PARA-AMINOSALICYLIQUE
DANS LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Comme les formes congestives à complexe primaire ou trachéo-bronchique ont l'habitude de guérir seules, à cause de la réaction péricentrique plutôt légère, nous n'avons pas étudié les effets de l'acide para-aminosalicylique dans ces cas. De même, les formes fibreuses pures, à cause de leurs évolutions et de leurs tendances naturelles à la transformation scléreuse, ne présentaient pas un grand intérêt pour une thérapeutique dont l'action est lente. Les formes caséuses miliaires et broncho-pneumoniques ont été étudiées par Paraf et Desbordes (7). Ces auteurs ont trouvé que, dans ces variétés, l'action de l'acide para-aminosalicylique était incontestable et toujours marquée. Il y avait souvent transformation d'une tuberculose grave, d'apparence terminale, en une maladie curable. Comme Lehman, chez plusieurs malades, ils ont pu, après traitement par l'acide para-aminosalicylique, pratiquer un pneumothorax jusque-là impossible et associer les deux traitements. Ils ont même réussi à transformer une réaction méningée indiscutable, au cours d'une tuberculose miliaire avec tubercule sur la choroïde ; ils auraient fait sortir le malade du coma, ils auraient progressivement amélioré son état et même ils l'auraient complètement guéri.

Les formes fibro-caséuses ont été étudiées par Chesmore Eastlake, jr. et Alvan Barach, de New-York (14). Ces auteurs ont traité vingt-deux patients atteints de tuberculose pulmonaire chronique avancée. Ils ont obtenu une amélioration clinique générale, dans plus de la moitié des cas, sans que la maladie ne se soit toutefois arrêtée. La bacilloscopie est toujours demeurée positive. Dans 25 pour cent des cas, ils ont observé une réapparition des symptômes, lors de la cessation du traitement. Il faut bien considérer qu'ils avaient choisi un groupe de grands malades.

Dans notre Service, nous n'avons pas traité de formes aiguës par l'acide para-aminosalicylique seul, sans l'associer à la streptomycine. Nous jugions trop efficace l'action de cette dernière et nous réservions l'emploi de l'acide para-aminosalicylique aux cas où nous avons observé

un échec au cours du traitement. Mais, dans les cas où nous avons associé les deux médicaments, les résultats ont été favorablement impressionnants.

Dans les formes chroniques, nos résultats, sans être aussi brillants que ceux qui ont été relatés dans d'autres milieux, nous ont permis, tout de même, d'observer des modifications intéressantes dans les signes généraux et fonctionnels.

Dès la première semaine, il y a souvent une diminution de la toux et des expectorations en même temps qu'une diminution de l'état fébrile. Le malade note, parfois, un meilleur état général, une reprise de ses forces et une transpiration nocturne moins abondante. Les incidents, par contre, ont été assez nombreux. L'appétit, qui semble s'améliorer au début, retombe souvent rapidement et nous avons dû abandonner le traitement, dans nombre de cas, à cause des nausées intermittentes, des vomissements ou des relâchements intestinaux. Il y a eu aussi des réactions allergiques, surtout chez les hépatiques ou chez les patients dont les émonctoires ne fonctionnaient pas parfaitement. Plus rarement, nous avons pu constater des réactions fébriles et des maux de tête.

Au point de vue sanguin, la réduction de la sédimentation globulaire est moins rapide avec l'acide para-aminosalicylique qu'avec la streptomycine. Les deux en association additionnent leurs effets respectifs. La négativation des expectorations est plutôt rare.

Le nombre des globules blancs ou rouges dans le sang ne varie pas au cours d'un traitement par l'acide para-aminosalicylique. Le taux de la prothrombine baisse légèrement.

Les urines de nos patients n'ont pas indiqué d'intolérance rénale marquée à l'égard de ce médicament. Dans d'autres milieux, on a pu constater une réaction de Takata occasionnellement positive et une diminution de l'excrétion de l'acide hippurique.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Comme on a pu le voir précédemment, l'acide para-aminosalicylique trouve ses indications principales dans le traitement des formes caséuses

ou fibro-caséuses de la tuberculose pulmonaire. On l'emploie alors seul ou en association avec la streptomycine. Mais, il est d'autres circonstances où l'emploi de ce médicament semble très utile, pour ne pas dire indispensable.

1° Quand un malade a déjà acquis une forte résistance à la streptomycine et qu'il se prépare à subir une intervention chirurgicale. Nous croyons par cette médication mettre son organisme en meilleure posture vis-à-vis les complications homolatérales ou contro-latérales qui peuvent survenir, durant les jours qui suivent l'opération.

2° En présence d'une cavité résiduelle après thoracoplastie, nous croyons qu'en utilisant l'acide para-aminosalicylique, les défenses vives de l'organisme sont orientées vers l'amélioration de l'état général, pendant que l'antibiotique tient le bacille de Koch en respect. En attendant la rétraction fibreuse qui doit suivre cette intervention, l'acide para-aminosalicylique est donc d'un grand secours.

3° En association avec toutes les formes de collapsothérapie médicale, nous trouvons là un moyen efficace qui collabore au but désiré, soit l'arrêt des processus évolutifs. Nous pourrions aussi l'utiliser comme préparation à un pneumothorax, quand cette thérapeutique ne peut être amorcée d'emblée.

4° Enfin, chez les grands tuberculeux, pour lesquels, autrefois, il n'y avait rien à faire, aujourd'hui, nous possédons un médicament peu dangereux et de grande valeur. L'acide para-aminosalicylique peut apporter, avec l'espoir de la guérison, le courage de ne pas verser dans un défaitisme nuisible. Qui sait si nous ne réveillerons pas, chez eux, des facteurs d'une résistance insoupçonnée qui leur permettra de survivre jusqu'à l'arrivée d'un médicament plus efficace.

CONCLUSIONS

Un médicament récemment ajouté à l'arsenal thérapeutique et qui a été mis à l'épreuve pour le traitement de la tuberculose pulmonaire possède des propriétés physico-chimiques et bactériostatiques très intéressantes dans la lutte contre le bacille de Koch.

Son administration *per os* est d'un maniement facile, même comme traitement ambulatoire dans certaines formes aiguës ou chroniques de tuberculose pulmonaire.

Avec lui, nous avons trouvé une réponse au besoin de diminuer la streptomycine-résistance. Cela nous permet de prolonger cette dernière médication qui garde encore la première place dans les formes aiguës et subaiguës. Son action favorable sur les signes généraux et fonctionnels en font une médication de base, d'abord, d'association, ensuite, et, enfin, de substitution dans les formes chroniques ou graves de la tuberculose pulmonaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. SIEVERS, O., Expériences sur l'acide para-aminosalicylique, *Nord. Med.*, **33** : 145, 1947.
2. UHRY, Pierre et HILFIGER, Jean-Paul, A propos des réactions physico-chimiques entre le P.A.S. et le bacille de Koch, *Bull. et mém. Soc. méd. de Hôp. de Paris*, 535, (avril) 1949.
3. BERNHEIM, F., Effets inhibiteurs d'oxygène sur le bacille de Koch, *J. Bact.*, **41** : 387, 1941.
4. LEHNAM, J., P.A.S. dans le traitement de la tuberculose, *Lancet*, **1** : 15, 1946.
5. *Ibidem* (2).
6. YOUNG, G., L'effet du P.A.S. *in vivo* et *in vitro* sur la virulence du bacille tuberculeux humain.
7. PARAF et DESBORDES, Le traitement de la tuberculose par l'acide P.A.S., *Bull. et mém. Soc. méd. de Hôp. de Paris*, 839, (juillet) 1948.
8. BARCLAY, W. R., Administration intraveineuse du P.A.S., *American Review of Tuberculosis*, 385, (septembre) 1949.
9. BLOCH, VENNESLAND, EBERT et GOMORI, Effets isolés de la streptomycine et du P.A.S. et résultats de leur association sur le bacille de Koch, *in vitro* et *in vivo*.
10. DEMPSEY, T. G., et LOGG, M. H., Acide P.A.S. dans la tuberculose, *Lancet*, **22** : 871, 1947.

11. LEVADITI, P.A.S. et tuberculose expérimentale de la souris, *Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, (juillet) 1948.
 12. FELDMAN, W. H., KARLSON, A. G. et HINSHAW, H. C., P.A.S. et tuberculose expérimentale du cobaye, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, **22** : 473, 1947.
 13. McCLOSKEY, SMITH et FRIAS, L'action du P.A.S. en tuberculose expérimentale, *J. Phar. & Exper. Therap.*, **92** : (avril) 1948.
 14. EASTLAKE, CHESMORE, Jr., et BARACH, A. L., Usage de l'acide P.A.S. en tuberculose pulmonaire chronique, *Diseases of the Chest*, **1**, (juillet) 1949.
-

CONSIDÉRATIONS
SUR UN CAS DE RÉTINOCYTOME

par

François LETARTE

du Service d'oto-rhino-laryngologie de l'Hôtel-Dieu

L'observation que je veux commenter ici se rapporte à une tumeur qui s'est développée au niveau de la rétine. Elle s'adresse moins aux ophtalmologistes, dont plusieurs ont traité de ces cancers, qu'aux médecins de famille, qui sont les premiers à examiner les enfants. L'importance du diagnostic précoce n'est plus discutée, parce que ces tumeurs tuent inexorablement quand on ne les traite pas d'une façon précoce et qu'elles sont, pour les parents, la cause de bien des tourments non moins affreux.

Un résumé des notions classiques et la revue des acquisitions thérapeutiques compléteront l'histoire de notre malade.

Robert G., âgé de trois ans et deux mois, est conduit par ses parents à un jeune médecin (docteur L. Bergeron), pour une douleur à l'œil droit et de l'insomnie. La mère raconte que, malgré les gouttes qui lui ont été prescrites par intervalles, depuis plus de cinq mois, non seulement l'enfant ne voit pas, mais que son état général empire. Il n'a jamais été malade depuis la varicelle et la rougeole qu'il a faites, à l'âge de quinze mois.

Alerté par la gravité des symptômes et, surtout, après avoir remarqué un reflet blanchâtre dans la pupille de l'œil malade, notre confrère amène l'enfant à l'hôpital pour le faire examiner.

Les phénomènes congestifs au niveau de cet œil rouge et douloureux font penser au glaucome aigu. Les paupières sont œdématisées. La conjonctive bulbaire présente une congestion ciliaire très marquée. La cornée est moins transparente et aussi moins sensible au toucher. La chambre antérieure est diminuée par l'iris qui est déformé et projeté en avant. L'examen de l'intérieur de l'œil ne permet pas de voir la rétine. La transillumination ne montre rien, de même que la projection lumineuse.

L'œil gauche voit normalement et il est contrôlé avec un mydriatique.

L'enfant est assurément aveugle de son œil droit et l'augmentation de pression qu'on y constate est attribuée à un gliome.

Après les examens pulmonaire et sérologique nécessaires et à cause des vomissements répétés et du mauvais état général de l'enfant, nous tâchons d'obtenir des parents la permission d'énucléer l'œil. L'assentiment n'est signé que douze jours plus tard, quand le volume de l'œil lui donnait l'apparence de la buphtalmie.

Assisté du docteur André Gagnon, je fais l'énucléation suivant la technique classique, mais en rencontrant plus de difficultés que d'habitude à couper les adhérences de la loge rétro-capsulaire, à cause des hémorragies. Une fois le globe oculaire détaché, nous constatons que la sclérotique n'est pas perforée.

L'examen histo-pathologique fait par le docteur Carlton Auger précise que la chambre postérieure du globe oculaire est comblée par un rétinocytome (gliome de la rétine), en majeure partie nécrotique. A la face postérieure, la tumeur envahit, sur un endroit, la choroïde et s'accompagne alors d'une hyperplasie mélanoblastique. La sclérotique est respectée. Le nerf optique est en dégénérescence.

La terminologie du pathologiste m'a fait penser aux travaux de Mawas qui explique que le terme de gliome ne convient plus à ces tumeurs.

Suivant leur structure, on divise les tumeurs malignes de la rétine en trois groupes :

1° Les rétinoblastomes, sans différenciation, composés par des cellules de type embryonnaire.

2° Les rétinocytomes, décrits par Flexner, présentent une différenciation des cellules visuelles jeunes et la formation de rosettes. Ces rosettes seraient comparables aux cônes et aux bâtonnets de la rétine, au troisième mois de la vie intra-utérine, chez l'homme ; cette notion a été émise par Mawas et Wolff.

3° Enfin, les rétino-épithéliomes sont des tumeurs complexes à différenciations multiples. Les tumeurs qui forment ce dernier groupe seraient excessivement rares.

Ces tumeurs de la rétine sont surtout fréquentes pendant les trois premières années de la vie ; elles sont très rares après quinze ans. Les deux yeux seraient atteints dans dix pour cent des cas.

Plusieurs membres d'une famille ont été découverts avec cette tumeur rétinienne. Sym rapporte l'observation d'une famille dont le père avait perdu l'œil à cause d'un gliome, à l'âge de neuf mois : deux des enfants sont morts de tumeur rétinienne bilatérale ; lui-même est décédé, à vingt-sept ans, de tumeur cérébrale.

Owen cite la présence de tumeur rétinienne dans deux générations. Belle en a tracé le tableau au cours de plusieurs générations.

Dans la famille de notre malade, l'étude des antécédents et l'examen des yeux des parents indiquent que la tumeur oculaire de cet enfant constitue actuellement un cas isolé.

La symptomatologie est facilement expliquée par le développement de la tumeur. Des observateurs chanceux ont pu reconnaître, au stade du début, une masse blanchâtre ou des saillies plus petites sur le fond de l'œil. Les hémorragies surviennent rarement à cette période, suivant Friedenwald.

La phase du développement correspond à l'ancien gliome endophyte. La tumeur décolle la rétine ou envahit directement le vitré ; elle peut même combler la chambre postérieure. L'aspect blanchâtre que les parents signalent est dû à la réflexion de la lumière sur la masse ou sur la rétine décollée. L'apparition du glaucome secondaire à la pression explique les signes objectifs qui ont été rapportés dans l'observation. La vision baisse progressivement jusqu'à l'atrophie optique.

Si l'œil n'est pas traité, la sclérotique ou la cornée déchire ; c'est la phase ultime de la maladie avec généralisation aux régions voisines par les ganglions, plus rarement aux poumons, au foie et à la rate, d'après Verhœf. Bien souvent, les métastases s'infiltrèrent aussi loin que le chiasma, avant d'attirer l'attention ailleurs.

Quant au diagnostic, il devient peu compliqué, quand la maladie en est rendue à ses dernières phases, parce que la vision est perdue. Un pseudo-gliome secondaire à une méningite cérébro-spinale ou à un abcès du vitré ne doit pas retarder la décision chirurgicale. Le choix serait moins catégorique, au stade initial ; il faudrait se rappeler les anomalies congénitales, certains décollements et les autres lésions qui sont énumérées dans les traités.

La radiographie du trou optique peut montrer une modification de forme imputable au néoplasme. Les rayons X peuvent aussi révéler la présence de calcium dans l'œil qui renferme un rétinoblastome (Pfeiffer).

Quel sera le traitement ? Nous l'avons écrit antérieurement, il consiste dans l'énucléation d'urgence avec section orbitale aussi loin que possible du nerf optique.

Dans les récurrences et dans les cas de bilatéralité, les radiations sont, non seulement utiles, mais vitales. Notre patient en a profité. En effet, deux mois après son opération, une saillie bosselée et dure apparaissait dans la cavité orbitaire, près de la paupière inférieure, avec infiltration péri-orbitaire. Des doses quotidiennes de 300 r ont été administrées (docteur J.-C. Robitaille) jusqu'à une dose totale de 5,800 r sur deux champs de 6×8 , sans interruption, malgré les épistaxis et une radiodermite superficielle ; apparemment, on ne voit plus trace de cette néoformation.

Dans les cas de rétinoblastome bilatéral, après l'énucléation d'un œil, il est indispensable de prescrire l'irradiation. Reese, Merriam et Martin ont publié seize observations de sujets qui ont été ainsi traités avec succès par les radiations. Il faut se rappeler que plus une cellule est jeune et se divise, plus elle est sensible aux rayons. Cependant, si l'on excepte les cas de Verhœf, de Japha et quelques autres cas très rares, tous les auteurs conseillent l'énucléation avant d'irradier la tumeur.

PRONOSTIC

Quand les parents acceptent l'avis du chirurgien qui exige l'ablation d'un œil, ils ne manquent jamais de lui demander si l'enfant survivra au traitement. Le médecin peut répondre avec certitude que cet enfant est voué à une mort rapide s'il garde son œil. Les statistiques sont meilleures quand le traitement est précoce. D'après Wolff et Kindt, la moitié de leurs cas ont survécu après l'énucléation. Si le nerf optique a été envahi, il est nécessaire, selon Reese, d'examiner l'enfant périodiquement, pendant cinq ans. Cette ligne de conduite est applicable à notre patient : l'œil a été énucléé ; la tumeur de la cavité orbitaire a régressé totalement sous l'effet des rayons ; le poids de l'enfant est normal. Enfin, ce qui est apparemment guéri appartient à l'avenir.

BIBLIOGRAPHIE

1. PARSONS, Sir J. H., *Diseases of the eye*, *Churchill*, Londres, 1931.
 2. SPIEGEL et SOMMER, *Neurology of the eye, ear, nose and throat*, *Grune Stratton*, New-York, 1944.
 3. *Traité français d'ophtalmologie*, *Masson et Cie*, Paris.
 4. WALSH, F. B., *Clinical neuro-ophtalmology*, *Williams and Wilkins Co.*, Baltimore, 1947.
 5. *Year Book of Eye, Ear, Nose and Throat*, 1949.
-

LA MALADIE D'ALBERS-SCHÖNBERG

(Ostéopétrose — Ostéomarmoréose)

par

Sylvio LEBLOND

chef du Service de médecine

P.-E. CÔTÉ

radiologiste,

et

Roland PICHETTE

Hôpital des Anciens Combattants.

En 1904, Albers-Schönberg publiait la première observation d'un curieux syndrome anatomo-radiologique du système osseux qui se présentait sous forme d'une condensation radiologique excessive de la majorité des os du squelette.

Ce n'est qu'en 1918 qu'une seconde description en était faite par Ledoux-Lebard, sous le nom d'ostéopœcilie.

En 1926, Karshner donnait le nom d'ostéopétrose à la maladie d'Albers-Schönberg.

Enfin, en 1939, Friedl en dressait un tableau d'ensemble complet.

ÉTIOPATHOGÉNIE

Défaut constitutionnel bien plus que maladie, l'ostéopétrose est une affection familiale, occasionnellement héréditaire. McPeak, en 1936, en signale huit cas répartis sur trois générations. La consanguinité chez les parents serait un facteur prédisposant.

La maladie d'Albers-Schönberg touche les deux sexes avec une fréquence sensiblement égale.

Elle a été mise en évidence à tous les âges de la vie : chez une patiente de soixante-quinze ans et chez un fœtus de quatre mois.

Kœller a noté que les foyers de condensation sont répartis de façon analogue à celle des foyers de tuberculose osseuse hématogène et, selon lui, les nodules de tissu spongieux se formeraient électivement dans les défilés vasculaires terminaux de la substance osseuse. Ce qui, en somme, justifie les caractères topographiques, sans préjuger de l'étiologie ni de l'extension extrêmement variable du processus.

Thyes parle d'un déséquilibre dans la distribution de l'élément protéique, matrice d'ossification secondaire de l'os et prétend que c'est dans ce sens qu'on pourrait admettre le facteur héréditaire.

Pour Sorrel et Quénu, la pathogénie de l'ostéopétrose est vasomotrice ; troubles vaso-moteurs d'origine sympathique.

Assez étrangement, on a incriminé une hyperactivité parathyroïdienne (Dupont, 1930 ; Ellis, 1934).

A tout événement, l'étiologie de l'ostéomarmoréose est encore à démontrer.

SYMPTOMATOLOGIE

Une fracture à l'occasion d'un traumatisme insignifiant peut, quelquefois, être le premier signe de la maladie.

Jusqu'ici, toutefois, l'ostéopétrose a toujours été fortuitement découverte lors d'un examen radiologique.

Le caractère essentiel de la maladie d'Albers-Schönberg est donc cette extraordinaire opacité osseuse aux rayons X. D'abord localisée aux métaphyses, et quelquefois disposée en bandes simulant l'intoxication saturnine, l'imprégnation gagne progressivement la diaphyse, vers l'âge de la puberté.

Le processus évoluant, les os longs s'élargissent en massue, l'architecture osseuse disparaît complètement pour ne laisser voir qu'une ombre homogène oblitérant, parfois, toute la cavité médullaire.

A la colonne, l'image radiologique est celle des vertèbres d'ivoire.

Les ceintures scapulaire et pelvienne sont habituellement touchées et l'opacité s'y distribue de façon irrégulière.

Au niveau du crâne, l'atteinte est toujours plus marquée à la base ; la selle turcique est petite, les apophyses clinoides s'épaississent, les sinus se comblent, l'oblitération des foramens se manifeste par de l'atrophie optique.

Tous les os du squelette ne sont pas nécessairement touchés et l'extension du processus peut s'arrêter spontanément.

Les signes cliniques les plus constants de l'affection sont ceux d'une anémie quelquefois grave évoluant vers la forme aplastique. La fibrose de la moelle et l'oblitération progressive de la cavité médullaire en sont responsables. Il faut noter que le degré de l'anémie est loin de toujours correspondre à l'étendue de la sclérose osseuse. Lorsque l'anémie a pris de l'importance, il y a hypertrophie splénique, hépatique et ganglionnaire.

L'os, que l'on croirait dur comme du marbre, est souvent fragile et les malades sont, en général, prédisposés aux fractures. Fairbank cite le cas d'un patient qui aurait subi dix fractures avant l'âge de vingt ans.

On note quelquefois du nystagmus, de la parésie oculaire ou faciale ; plus rarement, de la surdité.

Karshner a signalé chez les enfants de l'hydrocéphalie s'accompagnant d'un facies particulier et d'un retard de développement physique.

Enfin, ces malades feraient facilement de l'ostéomyélite.

L'évolution de l'ostéopétrose est variable. Dans les cas graves, l'enfant n'atteint pas la deuxième enfance. Les hémorragies par thrombocytopénie et les infections intercurrentes sont les causes habituelles de la mort.

Les recherches biologiques dans le domaine de l'ostéopétrose n'ont, jusqu'ici, rien donné de concluant. Le calcium sanguin est, en général,

normal ou peu élevé ; la phosphatase est aussi normale ou légèrement diminuée.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A la section, l'os apparaît blanchâtre, relativement friable, crayeux. Les os longs sont parfois solidifiés en totalité, sans trace de cavité médullaire.

Dans les trabécules du tissu spongieux, au voisinage du cartilage de conjugaison, on trouve de petits nodules très fermes, à surface lisse et luisante.

Histologiquement, ce sont des trabécules spongieuses augmentées en nombre et en épaisseur ; elles sont très adhérentes et de structure lamellaire. Il n'y a pas de signe de résorption ou de production. Ces nodules ne présentent aucun caractère inflammatoire ou tumoral.

Les cartilages sont hypercalcifiés.

Toute moelle grasseuse a disparu, ce qui reste de moelle est devenu myéloïde avec des îlots de fibrose.

DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic de la maladie d'Albers-Schönberg est donc essentiellement radiologique et se fait, en général, assez bien.

L'empoisonnement par le plomb doit être éliminé, surtout au début de l'affection. Dans les cas de saturnisme, si l'on a soin d'enlever l'agent toxique, on voit bientôt l'image pathologique s'estomper pour faire place à l'architecture osseuse normale. Du reste, l'examen du sang, des urines et des selles permet de trancher le diagnostic.

La syphilis congénitale est éliminée par l'absence de périostite et la négativité de l'épreuve de Bordet-Wassermann.

La confusion est encore possible avec une maladie de Paget ou une métastase osseuse.

Enfin, il est des cas-limites, localisés ou atypiques, de classification difficile, où l'aspect est bien voisin de celui de la mélorhéostose de Léri. Rappelons que la maladie de Léri est une hyperostose en coulée localisée à un seul membre.

OBSERVATION

Monsieur R. Aimé, est un machiniste de cinquante-sept ans, à l'emploi de la Dominion Textile, depuis vingt-sept ans.

Il est le cinquième d'une famille de sept enfants, tous vivants. Nous avons eu l'occasion de faire des recherches radiologiques et biochimiques chez un frère et chez deux sœurs du malade. Ces trois personnes sont parfaitement indemnes d'affection osseuse. Leur formule sanguine est normale.

Monsieur R. est un vétéran de la première grande guerre ; blessé au poignet gauche par une balle et à la main droite par éclat d'obus, pensionnaire de l'État pour ces deux infirmités.

Marié depuis 1932, veuf sans enfant, depuis 1947, il a commencé à montrer des signes d'anxiété, à s'intoxiquer avec de l'alcool, des barbituriques et des opiacés.

Il est admis, une première fois, en février 1949, parce que des engourdissements de plus en plus marqués aux deux mains et des douleurs lombaires s'irradient aux membres inférieurs l'empêchent de travailler. Il se plaingnait encore de nycturie.

Cliniquement, il a de la parésie sur le trajet du radial gauche ; la raideur douloureuse de la colonne lombaire est portée au compte d'une arthrite chronique.

Les radiographies nous réservent des surprises. Au niveau de la main, outre une perte de substance au cinquième métacarpien, le radiologiste signale une ostéoporose diffuse. A la colonne et au bassin, des vertèbres d'ivoire et des condensations irrégulières aux ailes iliaques, à l'ischion et au sacrum. On émet l'hypothèse d'une métastase osseuse ou d'une maladie de Paget atypique.

Le toucher rectal ne permet pas de faire des constatations précises, la radiographie du crâne montre une augmentation discrète de la densité osseuse. Il n'y a pas d'évidence de néoplasie pulmonaire. Un transit digestif, d'ailleurs, ne montre rien d'anormal, mais le radiologiste insiste encore sur cet aspect marmoréen de tous les os du squelette.

D'autre part, le sujet présente une anémie à 3,100,000 globules rouges, une leucocytose à 6,500 et une valeur globulaire à 1 ; sans plus.

La phosphatémie est à 3.9 milligrammes pour cent ; la calcémie à 9.3 milligrammes pour cent ; la phosphatase alcaline à 4.52 unités Bodansky et la phosphatase acide est de 0.14 unité pour cent. La sédimentation globulaire est accélérée : 61 millimètres en une heure.

Le doute persistant, un traitement au stilbœstrol est institué et le malade retourne chez lui.

Il nous revient au début de novembre 1949. Il est confus, désorienté, insomniaque et anxieux. Il ne dort plus, il a des phobies, il est agité et il se plaint constamment de lombalgies atroces. Il est intoxiqué par l'alcool et par les barbituriques.

Pendant son séjour actuel, il présente un syndrome sciatique droit : il fait de la rétention vésicale, des alternances de diarrhée et de constipation. Il est présentement dans un état presque cachectique et fait du gâtisme. D'autre part, l'urologiste a définitivement écarté l'hypothèse d'épithélioma de la prostate.

Son état mental s'était amélioré pendant quelque temps, mais il a sombré, depuis peu, dans un autre épisode psychogène.

Les recherches biologiques et radiologiques donnent les résultats suivants :

Anémie moyenne à 3,425,900 globules rouges ;

5,100 leucocytes, hémoglobine : 78 pour cent.

Calcémie : 10.3 milligrammes pour cent.

Phosphatase acide : 7.4 unités Bodansky pour cent.

Phosphatase alcaline : 16.03 unités pour cent.

Phosphatémie : 3.97 milligrammes pour cent.

Sédimentation globulaire à 95 millimètres ; aujourd'hui, à 13.

L'électro-cardiogramme est normal.

Aux rayons X, on constate une disparition de la texture osseuse et une densité augmentée à la colonne, au bassin, aux côtés et aux ceintures scapulaire et pelvienne : aspect marmoréen.

L'ophtalmologiste signale une pâleur de la papille droite.

Notons, enfin, que des radiographies plus anciennes, conservées dans nos filières, ne montrent aucun signe d'hyperostose.

CONCLUSION

Voilà un malade qu'on a radiographié, à l'occasion de blessures aux mains et de douleurs lombaires. Les rayons X permettent de déceler chez lui, fortuitement, une ostéopétrose.

Les examens radiologiques complets révèlent l'extension du processus à tout le système osseux.

De la maladie d'Albers-Schönberg, il existe chez lui l'image radiologique et le syndrome anémique.

On ne peut préciser quand la maladie a débuté.

Elle ne semble pas familiale : deux sœurs et un frère ont été examinés et trouvés indemnes ; le patient n'a pas d'enfant.

Il semble qu'on puisse dégager de sa maladie les syndromes confusionnel et douloureux qu'il présente.

La confusion paraît mieux rattachée à ses intoxications chroniques et la douleur, à de la polynévrite.

Le traitement est encore inexistant.

Étant donné l'évolution rapide de l'affection chez notre patient, le pronostic nous paraît réservé.

BIBLIOGRAPHIE

1. DUPONT, J., L'ostéopétrose ou maladie des os marmoréens, *Thèse de Lyon*, 1930.
2. ELLIS, W. B., *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, **27** : 1563, 1934.
3. FAIRBANK, H. A. T., Osteopetrosis, *Journal of Bone & Joint Surgery*, **30B** : 339, (mai) 1948.
4. JUPE, D. M. E., *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, **31** : 1398, 1938.
5. KARSHNER, R. G., Osteopetrosis, *American Journal of Roentgenology*, **16** : 405, 1926.
6. MARQUIS, P., BRU, A., RAYNAUD et FERRAL, Un cas d'ostéopœcilie familiale, *Journal de radiologie et d'électrologie*, **29** : 75, 1948.
7. McCUNE, D. J., et BRADLEY, C., *American Journal of Diseases of Children*, **48**, 949, 1934.

8. McPEAK, C. N., Osteopetrosis, *American Journal of Ræntgenology*, **36** : 816, 1936.
 9. NUSSEY, A. M., *Archives of Diseases in Childhood*, **13** : 161, 1938.
 10. PEHU, M., POLICARD, A., et DUFOURT, A., *La Presse médicale*, **39** : 999, 1931.
 11. PIRIE, A. H., The development of marble bones, *American Journal of Ræntgenology*, **24** : 147, 1930.
 12. PIRIE, A. H., Marble bones, *American Journal of Ræntgenology*, **30** : 618, 1933.
 13. RAVVAULT, VIGNON, BERTHIER et SCHOTT, Maladie d'Albers-Schönberg ; un nouveau cas, *Revue du rhumatisme*, **14** : 297, (octobre) 1947.
 14. SEAR, H. R., *British Journal of Surgery*, **14** : 657, 1927.
 15. SORREL, E., et QUÉNU, L., Deux cas de mélorhéostose, *Revue d'orthopédie*, **34** : 1, 2, (janvier-mars) 1948.
 16. Textbook of X-ray diagnosis by British authors, *H. K. Lewis & Co., Ltd.*
 17. THYES, A., L'ostéopœlicie — Trois cas, *Revue d'orthopédie*, **34** : 43, (janvier-mars) 1948.
-

REVUE DES CAS D'ARTHRITE
DEPUIS JUILLET 1946

par

Jean ROUSSEAU et Claude DELISLE

*du Service de médecine
de l'Hôpital des Anciens combattants.*

Nous avons étudié les dossiers de cent malades que nous avons trouvés parmi les consultants qui ont été examinés dans le Service d'arthrite de l'hôpital des Anciens combattants, depuis juillet 1949, et nous nous proposons d'en faire brièvement le classement selon le diagnostic que nous avons fait, et selon les traitements que nous avons établis et les résultats que nous avons obtenus.

Nous allons parler d'ostéo-arthrite, de spondylite ankylosante, de goutte, de fibrosite, de hernie discale, d'arthrite tuberculeuse, de maladie de Scheurmann, d'arthralgie consécutive au rhumatisme articulaire aigu, de syndrome de Reiter et d'arthrite rhumatoïde ; mais, il s'agit surtout de faire le choix de ces malades et de formuler le diagnostic qui convient à chacun.

OSTÉO-ARTHRITE

Parmi nos cent malades, cinquante-deux souffraient d'ostéo-arthrite. Leur âge varie entre trente-sept et soixante-quatre ans, la majorité dépassant quarante-cinq ans. Le chiffre de la sédimentation globulaire s'échelonnait de 2 à 34 millimètres, en une heure, par la méthode de

Westergren. Trente-six patients avaient une sédimentation globulaire de 10 millimètres ou moins, en une heure.

Nous avons réparti ces malades dans plusieurs catégories, selon qu'il s'agissait d'ostéo-arthrite généralisée ou d'ostéo-arthrite de la colonne vertébrale ou des membres.

Cela nous permet de distinguer 16 ostéo-arthrites généralisées ; 32 sont localisées à la colonne vertébrale et 4 aux membres.

Le traitement :

Seize malades qui sont venus nous consulter pour une expertise n'ont reçu aucun traitement.

Vingt-deux patients ont été soumis à la physiothérapie qui comprenait, en l'occurrence, des rayons infrarouges, des massages, les ondes courtes, en certains cas. Nos patients ainsi traités ont montré une amélioration transitoire.

Tous les sujets qui souffraient d'ostéo-arthrite de la colonne cervicale et qui montraient sur le cliché radiographique un pincement des interlignes entre les corps vertébraux, le plus souvent entre C5 et C6, ont été soumis à la traction cervicale par pendoison. Il faut remarquer que ce traitement a apporté une grosse amélioration, dans tous les cas.

La novocaïne intraveineuse, à la dose de $\frac{1}{500}$ ^e et associée à 100 milligrammes d'acide ascorbique, a été administrée à quatre patients qui ont éprouvé un soulagement temporaire de leurs douleurs.

Trois patients ont reçu du Bérex : huit comprimés par jour, en deux doses. Cette médication a pour seul avantage de pouvoir être donnée en plus grande quantité que l'aspirine et elle n'a pas apporté plus de soulagement que cette dernière.

Nous avons fourni un corset dorso-lombaire à quatre vétérans qui avaient, outre leur ostéo-arthrite, des troubles marqués de la statique. Cette prothèse corrige le défaut de statique, mais il faut une plus longue observation des sujets pour apprécier l'effet du corset sur l'ostéo-arthrite.

Le propionate de testotérone a semblé améliorer un malade qui montrait de l'aspect sénile des os et souffrait de troubles du climatère, à un point tel que nous avons cru à un heureux effet du stéroïde sur son arthrite.

La thiodacaine, administrée dans deux cas, et particulièrement, chez un sujet souffrant d'ostéo-arthrite de la hanche, a eu un effet surprenant dont le bienfait se prolonge depuis deux mois.

SPONDILYTE ANKYLOSANTE

Passons maintenant à la spondylite ankylosante ou spondilose rhizomélique.

Quinze patients forment cette catégorie. L'âge de quatorze d'entre eux variait de vingt-sept à quarante ans et le dernier était âgé de quarante-cinq ans. La sédimentation globulaire, entre 2 et 52 millimètres, en une heure, paraissait nous renseigner sur la latence du processus inflammatoire. Parmi ces malades, trois avaient une atteinte des articulations périphériques.

Le traitement :

Cinq individus ont été vus pour expertise. Six malades ont été soumis au traitement de routine : lit de Berck, exercices, rayons infrarouges, massages, corset dorso-lombaire. Quatre malades en ont reçu une amélioration temporaire et deux n'ont pas répondu à ce traitement.

Nous avons donné de la novocaïne en injection intraveineuse à trois patients : cette méthode qui vise à pallier la douleur est tout aussi bonne et elle paraît avoir un effet plus prolongé que la radiothérapie profonde, sans offrir les inconvénients de cette dernière.

Nous avons essayé, chez un patient, l'acétate de désoxycorticostérone, 5 milligrammes, en injection intramusculaire, suivi, cinq minutes après, par de l'acide ascorbique en injections intraveineuses, à la dose d'un gramme par injection. Ce traitement, dont nous parlerons plus loin, répété cinq fois chez ce patient, a eu pour effet d'améliorer légèrement son état général et d'assouplir ses muscles paravertébraux.

Trois malades ont quitté l'hôpital sans qu'on puisse les traiter.

HERNIE DISCALE

Un malade atteint de hernie discale, entre L 5 et S 1, et dont la maladie se compliquait d'un élément antisocial, a été traité médicalement

dans notre Service : lit de Berck, décubitus dorsal pendant un mois, support Harris et exercices légers, l'ont amélioré sensiblement. Son problème social l'a tout de même maintenu dans un état stationnaire et nous ne le présentons pas comme un succès thérapeutique.

ARTHRITE TUBERCULEUSE

Deux patients souffrant d'arthrite tuberculeuse, âgés de trente et un an et trente-cinq ans, et dont la sédimentation globulaire restait obstinément basse, se sont montrés atteints d'un processus inflammatoire ; chez l'un, le processus était à l'état latent et cet homme n'a pas été traité. Chez le second, la maladie semblait être en activité et, dans ce cas, l'association d'acétate de désoxycorticostérone et d'acide ascorbique nous a donné un résultat surprenant après quatre traitements. Ce patient a vu son état général se relever d'une façon étonnante, le liquide diminuer dans son articulation, sa force musculaire augmenter et les mouvements du membre atteint ont repris leur amplitude antérieure.

FIBROSITE

Quant à la fibrosite, nous devons expliquer ce que nous voulons dire quand nous employons ce terme. Nous adoptons la description donnée par Wallace Graham, dans la dernière édition du volume de Comroe sur l'arthrite : « C'est un syndrome qui est caractérisé par la douleur, la raideur musculaire, l'endolorissement apparaissant souvent d'une façon brusque, localisé à toutes les régions du corps contenant du tissu fibreux (particulièrement dans les muscles et autour des articulations), douleur qui est plus prononcée après une période d'inactivité prolongée, jugulée par l'aspirine, l'exercice léger, la chaleur, les injections de procaine ou le massage, et qui ne donne aucun signe physique important, sauf, rarement, des nodules fibreux ou des épaissements de dimensions variées dans les régions affectées. Les signes de laboratoire sont négatifs et le malade ne montre pas de réaction systémique. »

Nous avons trouvé sept cas semblables. L'âge variait de vingt-sept à soixante ans ; la sédimentation globulaire de 1 à 16 millimètres en une heure.

Traitement :

Rayons infrarouges, massages et ondes courtes. Résultat : deux guérisons ; chez les autres, nous n'avons constaté aucune amélioration.

MALADIE DE PAGET

Nous avons vu un cas de maladie de Paget au début ; ce sujet est âgé de soixante-trois ans. Dans ce cas, la phosphatase alcaline était élevée et la sédimentation globulaire à 50 millimètres en une heure. Le patient est actuellement soumis au traitement par le stilbœstrol, sans résultat appréciable jusqu'à ce jour.

ARTHRALGIE

Le rhumatisme articulaire aigu nous a fourni deux cas d'arthralgie consécutive à la maladie. Ces malades sont âgés de vingt-six et trente-quatre ans. La sédimentation globulaire a été de 1 à 3 millimètres en une heure. Il n'y a aucun signe articulaire et nous n'avons pas institué de traitement.

RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

Dix cas nous ont été présentés comme de soi-disant rhumatisants ayant des douleurs articulaires qui peuvent être des arthritiques au début sans signes objectifs ; d'autres sont nettement des simulateurs ; enfin, certains souffrent de varices ou de troubles vasculaires périphériques. Aucun traitement n'a été fait.

SYNDROME DE REITER

Nous avons découvert un syndrome de Reiter : conjonctivite, arthrite et urétrite. C'est un individu âgé de trente et un ans. Le traitement a été, au début, de la physiothérapie sous forme de rayons infrarouges et il a apporté un léger soulagement à son arthrite. Nous avons soumis ce malade au traitement par le percotène et l'acide ascorbique. Ce traitement, donné pendant huit jours, a fait disparaître complètement l'arthrite, la conjonctivite et l'urétrite.

ARTHRITE DU GENOU

Nous avons aussi soigné un sujet atteint d'arthrite du genou d'origine infectieuse, dans le liquide duquel il a été impossible d'identifier le microbe, mais où nous soupçonnons le microbe de Neisser. Ce malade n'a pas répondu au traitement par la pénicilline et ce n'est qu'avec la streptomycine que nous sommes parvenus à enrayer le processus inflammatoire. La sédimentation globulaire, qui était de 29 millimètres en une heure, quand le malade est entré à l'hôpital, est maintenant de 19 millimètres. Le patient est encore hospitalisé.

ARTHRITE RHUMATOÏDE

Il y a deux cas d'arthrite rhumatoïde. L'âge des malades est soixante-deux et soixante-quatre ans. La sédimentation est de 61 millimètres et 21 millimètres en une heure. Ce dernier cas n'a pas été traité ; le premier a reçu de la physiothérapie sous forme de massages, de bains de cire chaude aux mains, d'exercice passif et, actuellement, il reçoit du propionate de testostérone. Depuis le début de ses traitements, il s'est très amélioré. Le stéroïde n'a été administré que tout récemment.

« SHOULDER-HAND SYNDROME »

Un de nos malades souffrait d'une affection, dite syndrome de la main et de l'épaule (*shoulder-hand syndrome*). Il est âgé de cinquante et un ans. La sédimentation globulaire, qui était de 17 millimètres, à son entrée à l'hôpital s'est abaissée à 3 millimètres sous l'influence d'un traitement au perandrène : 25 mgms., trois fois par semaine.

MALADIE DE SCHEURMANN

Deux malades montraient des séquelles de maladie de Scheurmann (cyphose des adolescents). Ils étaient âgés respectivement de vingt-neuf et vingt-cinq ans et ils ont reçu des supports rigides, type Harris, qui leur ont permis de conserver une meilleure statique.

GOUTTE

Chez trois malades, nous avons fait le diagnostic de goutte et d'arthrite de la goutte. L'âge des patients s'échelonnait de quarante-huit à cinquante-deux ans. La sédimentation globulaire variait de 4 à 27 millimètres en une heure. Ces malades ont reçu un régime pauvre en graisses et en purines. Deux ont reçu de la colchicine, à raison de 1 milligramme, toutes les deux heures, pour cinq doses, ce qui a arrêté la crise dans les deux cas. Le troisième ayant consulté en période de latence, a reçu 1 milligramme de colchicine par semaine, comme dose d'entretien.

Comme on le voit par cette énumération, à part l'association acétate de désoxycorticostérone, 5 milligrammes en injection intramusculaire, suivie, après cinq minutes, d'une injection intraveineuse d'un gramme d'acide ascorbique, les traitements que nous avons administrés à nos patients sont des traitements usuels.

Tout récemment, dans la littérature médicale on a fait grand cas de cette association. Un rapport préliminaire sur ce traitement a été publié, le 26 novembre 1949, dans le *Lancet*, par Lewin et Wassen. Ce traitement a amorcé une controverse de la part de Kellgren et Spies. Les initiateurs, auxquels se sont joints d'autres auteurs, ont défendu leur opinion et ont affirmé que ce traitement apportait aux malades une amélioration réelle.

Nous avons voulu essayer ce traitement chez quelques-uns de nos patients et, grâce à la maison Ciba, qui nous a gracieusement fourni une quantité appréciable de percotène, nous avons pu commencer ce traitement et il est encore mis en œuvre chez quelques-uns de nos malades.

Sept cas ont profité de cette thérapeutique. Ils ne sont pas nécessairement inclus dans les cent cas que nous avons compilés pour ce travail. Quatre cas d'arthrite rhumatoïde, un cas de spondylite ankylosante, un syndrome de Reiter, une arthrite tuberculeuse sont inclus dans notre statistique.

Le premier de nos malades qui souffraient d'arthrite rhumatoïde en était atteint depuis huit ans. Chez lui tous les traitements avaient

échoué. Il a reçu six traitements consécutifs et n'a vu s'améliorer ni ses douleurs, ni le gonflement, ni son état général. La sédimentation globulaire, toutefois, a passé de 55 à 36 millimètres en une heure. Nous avons considéré ce cas comme un échec.

Deuxième cas. Arthrite rhumatoïde durant depuis quatre ans. Sédimentation globulaire avant le traitement : 45 millimètres en une heure. Le patient se plaignait de douleurs aux deux genoux, aux articulations métatarsiennes du pied droit, à la colonne lombaire et à la colonne cervicale. Son genou droit était le siège d'une hydarthrose. L'injection d'acétate de désoxycorticostérone et l'acide ascorbique ont amené, après quinze minutes, une sensation de bien-être ; la disparition des raideurs musculaires et l'augmentation de l'amplitude des mouvements sont apparues après quelques traitements. Réduction de l'hydarthrose. La sédimentation globulaire est maintenant de 28 millimètres en une heure. Le patient a reçu onze traitements.

Troisième cas d'arthrite rhumatoïde Ce malade souffre d'arthrite rhumatoïde depuis neuf ans et le processus inflammatoire est actuellement décroissant. Il existe tout de même un gonflement de la cheville gauche. La sédimentation globulaire est basse. Sept injections ont diminué considérablement le gonflement de la cheville, le pied fléchit mieux. Légère amélioration de son état général.

Le dernier cas d'arthrite rhumatoïde date de huit ans. La sédimentation au début était de 25 mm. en 1 heure. Il existait une limitation de mouvements, de la douleur et des spasmes musculaires. Ce malade a reçu sept injections et l'amélioration de l'état général se manifeste par une augmentation de l'appétit. Il n'y a aucune modification articulaire, pour le moment. La sédimentation globulaire est descendue à 12 millimètres.

Nous avons entrepris d'appliquer ce traitement à un patient souffrant de spondylite ankylosante. Cinq traitements lui ont été donnés ; le résultat, chez lui, a été une amélioration minime de l'état général et un très léger relâchement de la contracture musculaire paravertébrale. La sédimentation globulaire n'a pas bougé.

Le malade qui souffrait d'un syndrome de Reiter et dont nous avons déjà parlé, avait déjà obtenu une amélioration légère de son arthrite

par la physiothérapie. Il a vu disparaître ses malaises après huit traitements.

Notre dernier cas, une arthrite tuberculeuse datant de six ans, avait une sédimentation globulaire très basse : 2 millimètres en une heure. Le résultat a été brusque et frappant ; quinze minutes après l'injection, s'est établi un état de bien-être marqué qui a duré quelques heures. La raideur et le gonflement du genou sont disparus après quatre injections. L'amplitude des mouvements est récupérée.

Chez tous nos patients, nous avons fait doser la chlorurémie, tous les jours, et elle ne s'est pas élevée sans que nos malades soient soumis à un régime déchloruré.

Le poids est resté sensiblement le même.

Nous pouvons donc conclure que nos résultats sont superposables à ceux qui ont été rapportés par Lewin et Wassen.

BIBLIOGRAPHIE

1. DOUTHWAITE, *Lancet*, (31 décembre) 1949.
 2. GRAHAM, W., *Comroe's Arthritis*, 1949.
 3. HARTFALL, *Lancet*, (24 décembre) 1949.
 4. ISMAEL, Degenerative arthritis, *The American Practitioner*, 4 : (octobre) 1949.
 5. KELLGREN, *Lancet*, (10 décembre) 1949.
 6. LEVAY et LOXTON, *Lancet*, (17 décembre) 1949.
 7. LEWIN et WASSEN, *Lancet*, (26 novembre) 1949.
 8. SPIES et collaborateurs, *Lancet*, (24 décembre) 1949.
-

UN CAS DE STÉATORRHÉE :
MALADIE FIBROKYSTIQUE PROBABLE DU PANCRÉAS

par

E. DÉCHÈNE, F.A.A.P.

Chef de clinique à la Crèche Saint-Vincent-de-Paul

De toutes les branches de la médecine, la pédiatrie est une de celles qui ont le plus progressé, en ces dernières années. En effet, que dire de l'érythroblastose et de la diarrhée épidémique du nouveau-né, de la stomato-entérite à virus du nourrisson, de l'histoplasmose, de la toxoplasmose, de l'intoxication par les nitrates, de la maladie fibrokystique du pancréas ?

Nous profiterons de cette communication pour exposer quelques réflexions médicales à propos d'une affection récente : la fibrose pancréatique.

V. B. est né à la Crèche, le 14 avril 1948. Il pesait sept livres et sa taille était de cinquante centimètres. Il est né à la suite d'une césarienne suprasymphysaire, à cause d'un *placenta prævia* maternel. Un mois après sa naissance, malgré tous nos soins, son poids descend à six livres et douze onces. Toute tentative d'augmentation de sa diète se complique de vomissement. A quatre mois, il fait la varicelle. Un mois plus tard, il subit une adénectomie. A ce moment-là, il est pâle et hypotonique. Il n'a pas d'appétit. Ses selles sont plutôt rares.

Son aspect physique est celui d'un rachitique, d'un dystrophique, souffrant de constipation chronique. Son quotient intellectuel éveille aussi des soupçons, car les réactions psychiques de ce bébé ne sont pas celles d'un enfant de son âge. Voilà qu'à cinq mois une toux sèche vient s'ajouter aux symptômes déjà existants. Devant la ténacité de ces signes cliniques, le malade est hospitalisé à l'Hôpital Saint-François-d'Assise, où il séjournera environ deux mois, du 19 janvier au 16 mars 1949, pour investigation clinique. Pendant tout ce temps, son poids oscille entre onze et douze livres et encore peut-on attribuer cette augmentation au sang et au soluté physiologique qu'il reçoit à maintes reprises. La température est normale avec de rares poussées thermiques peu élevées. A son départ de l'hôpital, l'enfant est à peu près dans les mêmes conditions qu'à son entrée, après avoir subi les examens suivants dont voici les rapports :

Urine : traces légères d'albumine. A l'examen microscopique, urates en abondance.

Les sécrétions nasales ne contiennent pas de bacille de Lœffler, mais on y trouve du streptocoque.

Dans le sang, la réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Formule sanguine :

	20 janvier 1949	5 février 1949
Hémoglobine	57%	68%
Valeur globulaire	1.0	0.9
Globules rouges	2,700,000	3,500,000
Globules blancs	12,450	14,000
Polynucléaires neutrophiles	48%	—
Polynucléaires éosinophiles	6%	—
Lymphocytes	33%	—
Monocytes	13%	—

On observe une légère amélioration de la formule sanguine, après trois transfusions de sang et de nombreuses injections de foie de veau.

Liquide pancréatique :

A deux reprises, un tubage duodénal est pratiqué sous écran fluoroscopique avec l'aide des docteurs J.-Chs Robitaille et H. Turcotte. Au moyen d'un cathéter introduit dans le duodénum, on injecte, une première fois, de l'éther et, une seconde fois, de l'acide chlorhydrique décimormal. Les rapports sont les suivants :

Premier tubage 1^{er} février 1949 : 6.3 cm.³ de liquide pancréatique (normalement, 20 cm.³)

Deuxième tubage 10 mars 1949 : dosage des ferments digestifs :

		Normales
Amylase.....	13 grammes	3 à 9 grammes
Trypsine.....	0.5 grammes	6 à 12 grammes
Lipase.....	1.0 cent mètre cube	140 à 200 centimètres cubes

Selles : dosage des lipides :

	17 février 1949	8 mars 1949	Normales
Graisses totales.....	51 %	73%	15 à 25%
Lipides neutres.....	0.8%	3%	1 à 2%
Acides gras.....	2.2%	1%	9 à 13%
Savons.....	48 %	69%	5 à 10%

Radiographies :

Poumons, le 20 janvier 1949. Une projection de face du poumon révèle que la trachée est légèrement déviée vers la droite. La majeure partie de la portion supérieure de la plègue, de même que la portion sous-jacente du poumon contiguë au bord droit du cœur, ont une densité augmentée. A remarquer la différence marquée dans le degré d'aération entre les deux plègues pulmonaires. Impression radiologique : l'aspect

et la distribution de l'opacité pulmonaire droite nous suggèrent la possibilité d'une atélectasie relative du lobe inférieur, segments apical et inférieur. Il s'agit vraisemblablement d'un processus pulmonaire inflammatoire d'ordre pneumonique.

Poumons, le 21 janvier 1949. L'incidence latérale droite du poumon, en date du 21 janvier, semble indiquer que l'opacité constatée, le 20 janvier, dans la plage droite, sur la radiographie de face, correspond au segment apical du lobe inférieur droit.

Poumons, le 26 janvier 1949. Une radiographie pulmonaire de contrôle démontre, cette fois, une régression plus marquée du processus pulmonaire, à droite ; une infiltration récente à caractère interstitiel, dans la plage gauche ; une image d'apparence emphysémateuse de la moitié inférieure du poumon droit. En tenant compte du degré de ventilation pulmonaire, variable au moment de la prise des clichés, on a l'impression d'un emphysème pulmonaire relatif à bascule pouvant être occasionné par un bouchon muqueux situé près de la bifurcation des bronches.

Tube digestif :

Repas baryté, le 3 février 1949. Œsophage, estomac et duodénum, sans particularité. Une étude du transit intestinal avec observation fluoroscopique, à différents intervalles, nous révèle les faits suivants : l'intestin grêle se segmente en longueurs variables ; les anses intestinales se groupent en amas et les dentelures normales du jéjunum sont effacées au point que la configuration du jéjunum ressemble à celle de l'iléon. Enfin, on note qu'il y a un délai marqué au passage du baryum dans les anses intestinales sus-mentionnées. Impression radiologique : les anomalies mentionnées ci-haut s'apparentent fortement aux constatations rencontrées dans la stéatorrhée idiopathique. Il s'agit, vraisemblablement, de troubles fonctionnels intestinaux en relation avec des troubles pancréatiques importants.

Lavement baryté, le 19 février 1949. Le lavement baryté effectué le 19 février révèle que tout le côlon, dans son ensemble, est atonique et distendu. Les segmentations coliques habituelles sont à peu près absentes. On ne peut, cependant, pas voir d'ulcération ni de défaut de

remplissage. L'enfant évacue facilement le baryum injecté. En résumé, distension assez marquée de tout le côlon, exclusion faite du rectum.

Poumons le 12 mars 1949. Une nouvelle radiographie pulmonaire, en date du 12 mars, démontre de nouveau la présence d'ombres anormales dans les deux plages pulmonaires. A peu de chose près, l'infiltration pulmonaire est de même étendue et revêt les mêmes caractères que lors de l'examen du 26 janvier. Impression radiologique : pneumonie chronique bilatérale possiblement associée à une maladie kystique du pancréas. Cette opinion tient compte de la variabilité des lésions pulmonaires et des constatations faites lors de l'examen du tube digestif.

Tous ces rapports radiologiques ont été faits par le docteur J.-Chs Robitaille et tous les examens de laboratoire, par le docteur H. Turcotte. Nous nous empressons de les remercier pour leur aimable et utile collaboration.

En face de rapports aussi suggestifs, notre attention fut attirée, malgré l'absence de certains symptômes, vers ce que nous appelons, à tort ou à raison la maladie fibro-kystique du pancréas ou, comme Farber l'appelle, l'hypochoylie ou l'achylie pancréatique.

La maladie fibro-kystique du pancréas est une affection à caractère héréditaire, familial, récessif, plus fréquente chez le sujet masculin. Comme cette maladie est mieux individualisée depuis 1938, les publications médicales sur ce sujet se font plus nombreuses. Ce syndrome n'est pas une rareté, si on considère que, de 1938 à 1944, H. F. Philipsborn, G. Lawrence et K. C. Lewis en signalent 26 cas, au *Children's Memorial*, de Chicago, pendant que les médecins du *Children's Medical Center*, de Boston, en diagnostiquent 70, pendant l'année 1947. On prétend qu'il y a autant de maladies fibro-kystiques du pancréas que de becs-de-lièvre.

C'est un syndrome qui, dans le chapitre des stéatorrhées, ressemble beaucoup au syndrome de la maladie de Gee-Herter, surtout chez les plus de six mois. L'apparition rapide, dans les six premiers mois de la vie, de troubles digestifs vagues, d'une courbe pondérale stationnaire, d'une toux persistante, de selles riches en corps gras malgré un aspect parfois trompeur, éveille des soupçons. Le dosage de la trypsine pancréatique constitue la clé du diagnostic. Une hypochoylie ou une achylie

pancréatique est un signe à peu près pathognomonique de fibrose pancréatique, sauf exception pour les malformations congénitales des canaux pancréatiques. Les procédés de cueillette du liquide pancréatique, sous écran fluoroscopique, sont appliqués plutôt facilement par un radiologiste patient et compétent. Pour faciliter la tâche, H. Shwachman et ses collaborateurs ont mis au point un procédé plus simple que nous utilisons maintenant, le *stool trypsin test*, c'est-à-dire l'épreuve à la trypsine dans les selles. Cette épreuve consiste à déposer sur une pellicule radiographique ordinaire, non exposée recouverte de gélatine, une goutte de liquide fécal contenant peu ou pas de trypsine. Sous l'effet de cette dernière, la gélatine est digérée et la pellicule est laissée à nu.

L'examen radiographique des poumons est un autre élément important de diagnostic. En effet, un pancréatique qui ne tousse pas n'est pas porteur d'une fibrose pancréatique. La radiographie pulmonaire fait voir une atteinte pulmonaire des plus variables, avec ou sans bronchectasie. Assez souvent, l'aspect d'infiltration en flocons de neige oriente le radiologiste dans ce sens.

Le dosage des corps gras vient clore la triade symptomatologique. Le pourcentage des graisses varie entre 50 pour cent et plus.

La pathogénie de ce syndrome fait le sujet de maintes controverses. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que la cause de cette hypocholie pancréatique serait une atteinte par un virus. Ce dernier est encore du domaine de l'inconnu.

Trois autres théories tentent d'expliquer la relation broncho-pancréatique.

Première théorie ou théorie nutritive. Le manque de sécrétion pancréatique et, secondairement, une digestion imparfaite, amèneraient la déficience d'un certain élément, d'une certaine substance nécessaire au bon fonctionnement de l'épithélium bronchique. On a cru à une déficience de la vitamine A, étant donné que cette vitamine est faiblement absorbée et que la carence peut produire des troubles à ce niveau.

Deuxième théorie ou théorie embryologique. Les lésions bronchiques et pancréatiques seraient d'origine congénitale, kystique ; il y aurait

sécrétion d'une substance visqueuse. Cette sécrétion, obstruant les voies d'élimination, amènerait une atrophie sécrétoire.

Hurwitt et Arnheim en arrivent, dans leur étude de la question, à la conclusion que la lésion initiale du pancréas est une atrésie du canal extérieur et que la dilatation des canaux est un épiphénomène. Du côté du poumon, affirme le docteur S. Lauzé, il semble que ce soit le contraire : la lésion congénitale primitive pulmonaire serait une dilatation et non une atrésie, car cette dernière, avant de donner une dilatation, aurait créé des zones d'atélectasie qui auraient, sans doute, attiré l'attention des anatomo-pathologistes. D'ailleurs, il existe un intervalle de temps variable entre l'apparition de la fibrose pancréatique et la dilatation bronchique.

Si la dilatation congénitale des bronches est une possibilité dans la fibrose pancréatique, elle n'est pas prouvée. D'un autre côté, on n'ignore pas que l'organisme, privé des fonctions exocrines pancréatiques, est une proie facile aux infections respiratoires. Les anatomo-pathologistes nous signalent des lésions pulmonaires différentes allant de l'atélectasie à la bronchectasie purulente, suivant la durée de l'affection, et des lésions pancréatiques à type fibreux épargnant les îlots de Langerhans.

Troisième théorie ou théorie sécrétoire (muqueuse). En s'appuyant sur des faits bien constatés, Farber croit à une sécrétion spéciale, exagérée, de tous les épithéliums à mucus, au pancréas comme partout ailleurs. Pour expliquer une telle théorie, il faudrait chercher dans le système nerveux un centre chargé de la régulation de la sécrétion muqueuse.

Pour sa part, le docteur D. H. Andersen, une autorité en la matière, favorise plutôt la pathogénie alimentaire, à cause de l'amélioration obtenue par la diète. Malgré tout, aucune pathogénie n'est scientifiquement bien établie. Il existe sûrement d'autres facteurs étiologiques que nous ignorons.

Cette affection a, il faut l'avouer, perdu une partie de sa gravité : elle était mortelle, autrefois. Plusieurs cas de guérison ont été signalés. Tout semble dépendre de l'atteinte et de la thérapeutique qui est mise en œuvre. De 1938 à 1947, à l'université Columbia, de New-York, sur 107 cas, 35 sont morts, parce que la maladie avait été diagnostiquée trop tard ou parce que les malades étaient pénicillo-résistants.

Le traitement de la maladie fibro-kystique du pancréas a réalisé d'énormes progrès. Un régime mieux approprié, riche en protéines, tel que le lait protéiné, le lait évaporé demi-écrémé, le fromage, et l'addition journalière d'un gramme de pancréatine à chaque biberon pour combler le déficit pancréatique, de 15,000 unités de vitamine A, de pénicilline par aérosol et, plus récemment, d'après May et Lowe, de Minneapolis, et Schwachman et ses collaborateurs (Crocker, Foley et Patterson), du *Children's Medical Center*, de Boston, l'administration d'auréomycine par voie buccale, à raison de 20 à 30 milligrammes par kilogramme en une ou plusieurs prises contre les infections respiratoires, de prostigmine pour lutter contre l'atonie intestinale, ont amélioré le pronostic de cette grave affection.

Malgré tout, la thérapeutique comporte bien des déceptions. Il ne faudrait pas croire à une guérison dans cent pour cent des cas. Cependant, dans les insuffisances pancréatiques moyennes, il semble bien qu'un traitement bien organisé et bien suivi puisse permettre une survie assez intéressante. Beaucoup de malades étiquetés à tort, suivant la prédominance des symptômes, comme des dystrophiques, des bronchectasiques, des broncho-pneumoniques, des cœliaques, bénéficieraient avec avantage d'un traitement de cet ordre, si on poussait plus loin l'investigation clinique. A un certain moment, les troubles sont trop prononcés et semblent devenir malheureusement irréversibles.

Sous l'influence de ce traitement, exception faite de la pénicilline par aérosol et de l'auréomycine, l'état de cet enfant s'est amélioré, malgré un retard très marqué de son développement physique et psychique. Toute thérapeutique ayant été cessée, depuis septembre 1949, sauf les vitamines surtout la vitamine A, l'enfant continue de prendre du poids mais peu de tonicité. Il a près de deux ans ; il ne marche pas, il ne s'assoit même pas. Il a une seule dent. Sa fontanelle antérieure est largement ouverte. Son ventre est ballonné. Autant de signes d'avitaminose D en rapport avec un rachitisme cœliaque.

Au *Babies' Hospital*, de New-York,

avant 1938, la mortalité était de 75 pour cent pendant la première année ;
de 1939 à 1944, elle était de 79 pour cent (6 cas de survie sur 28) ;
de 1944 à 1948, elle a été de 22 pour cent (6 cas de mort sur 28).

Nous croyons que ce syndrome y gagnerait à être mieux recherché, étant donné sa fréquence (1.8 pour 1,000 naissances vivantes pour la ville de New-York) et, surtout, parce que le pronostic est d'autant meilleur que la thérapeutique est commencée plus tôt.

Le dernier mot n'est pas dit, car Ayers et ses collaborateurs, de Nouvelle-Orléans, viennent de préconiser un traitement chirurgical tout à fait récent et audacieux qui consiste en une section du réseau nerveux sympathique du pancréas par un blocage splanchnique au moyen de 5 à 10 centimètres cubes de procaïne à 1 pour cent et d'une splanchnicectomie droite complète. Cette nouvelle technique a été essayée chez cinq malades, depuis mai 1949, avec des résultats immédiats assez spectaculaires, c'est-à-dire apparition plus ou moins marquée de trypsine et amélioration de l'état général. Malheureusement, un malade mourut pendant l'intervention.

Nous savons par expérience que le mauvais fonctionnement d'un viscère peut occasionner à distance des troubles fonctionnels dans d'autres viscères. Ces troubles secondaires produisent à la longue les mêmes troubles que ceux qui sont observés dans les viscères primitivement touchés. Les troubles bronchiques, si nous acceptons cette théorie, seraient de même nature que les troubles pancréatiques et secondaires à ces derniers. De plus, la section chirurgicale ou par un autre moyen d'arcs réflexes anormaux établis par des neurones efférents pancréatiques libérerait le pancréas et les viscères secondairement lésés. Cette théorie basée sur ces deux principes, bien qu'à son début, semble bien prometteuse. Espérons que l'avenir comblera nos désirs et que la science médicale découvrira prochainement un moyen de soulager et peut-être même de guérir définitivement ces malades.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDERSEN, D. H., Therapy and prognosis of fibrocystic disease of the pancreas, *Pediatrics*, **3** : 406, (avril) 1949.
2. ANFANGER, H., BASS, M. H., HEAVENRICH, R., et BOOKMAN, J. J., Pancreatic achylia and glycosuria due to cystic disease of the pancreas in a 9 year old child, *J. of Ped.*, **35** : p. 151.

3. AYERS, W. B., STOWENS, D., et OCHSNER, A., Fibrocystic disease of the pancreas. Treatment by sympathetic denervation of the pancreas and presentation of a theory of neuroeffector mechanisms : preliminary report of five cases, *J. A. M. A.*, **142**, 1950.
 4. GRULEE et ELEY, *The child in health and disease*, (1948).
 5. LAUZÉ, S., La maladie fibro-kystique du pancréas, *L'Union méd. du Canada*, **78** : 809, 1949.
 6. MAY, C. D., et LOWE, C. U., Fibrosis of the pancreas in infants and children, *J. of Ped.*, **34** : 663, (juin) 1949.
 7. McDUGALL, Clarice, Clinical evaluation of abnormal enzyme content in the pancreatic juice of children, *Pediatrics*, **5** : 114, (janvier) 1950.
 8. SHWACHMAN, H., PATTERSON, P. R., et LAGUNA, J., Pancreatic fibrosis ; test for stool trypsin, *Pediatrics*, **4** : 222, (août) 1949.
 9. VÉGHÉLYI, P. V., Pancreatic enzymes : normal output and comparison of different methods of assays, *Pediatrics*, **3** : 749, (juin) 1949.
 10. ZUELZER, W. W., et NEWTON, W. A., The pathogenesis of fibrocystic disease of the pancreas. A study of 36 cases with special reference to the pulmonary lesions, *Pediatrics*, **4** : 53, (juillet) 1949.
-

L'EMPLOI DU BLEU DE MÉTHYLÈNE PENDANT LE TRAVAIL

par

René MARCHAND

Assistant hospitalier à l'Hôpital de la Miséricorde

A cause de son affiliation universitaire, et surtout à cause du genre de patientes qu'on y traite, l'Hôpital de la Miséricorde offre des facilités d'expérimentation et d'étude que l'on ne retrouve pas ailleurs. C'est pourquoi nous voulons étudier les résultats que nous avons obtenus en utilisant une méthode d'accouchement médical qui a été proposée par un médecin roumain.

Le docteur Al. Badesco, médecin-chef de la Maternité Régina-Elisabeta, de Bucarest, a suggéré d'employer l'injection de quelques centimètres cubes de bleu de méthylène pour activer le travail des femmes enceintes. Ce médecin a publié ses résultats, en apparence très concluants, dans un article qui a paru dans la *Presse médicale* de novembre 1947. Mais ce n'est que récemment que notre attention a été attirée par ce procédé par un résumé de cette communication que nous avons pu lire dans la section des *Analyses* du *Laval médical* de juin 1948.

Nous avons donc voulu éprouver la valeur de cette nouvelle médication et, en même temps, vérifier les affirmations de l'auteur. Malheureusement, le manque de temps et les quelques conditions exigées par cette technique nous ont empêchés d'expérimenter sur un nombre de cas plus considérable. Cependant, nous verrons ici quelles sont les

conditions proposées par le docteur Badesco pour l'emploi de sa méthode et, aussi, de quelle façon nous avons procédé à l'Hôpital de la Miséricorde. Suivra une comparaison établie entre les succès constatés à l'Hôpital Régina-Elisabeta et les résultats, avantageux ou non, obtenus par nos expériences.

Il va sans dire que la première et essentielle condition pour l'application de cette technique est d'avoir la certitude physique qu'aucun obstacle ne s'opposera à la progression normale du fœtus et que l'accouchement se fera spontanément. L'examen médical complet que nous faisons subir à chaque malade qui entre à l'hôpital suffit à décélérer les malformations et, d'autre part, le diagnostic de la présentation et de la position du fœtus est répété à intervalles réguliers.

Le docteur Badesco préconise, ensuite, l'injection de bleu de méthylène dès le début du travail, aussitôt que la dilatation a atteint un à deux centimètres de diamètre.

Chez nous, les expectantes ne sont amenées à la salle de travail que lorsque les douleurs sont jugées assez régulières et la dilatation, bien amorcée. Les parturientes nous arrivent donc avec une dilatation de 25 à 50 sous, ce qui équivaut à un diamètre d'environ 2 à 3 centimètres. Ici encore, les indications du docteur Badesco sont assez bien suivies.

C'est à ce moment qu'on conseille l'injection intramusculaire de 15 centigrammes de chlorhydrate de tétraméthylthionine. Ce médicament, connu depuis longtemps sous le nom de bleu de méthylène, est préparé en solution de 3 pour cent et injecté en une dose de $4\frac{1}{2}$ centimètres cubes dans le quadrant supéro-externe du muscle glutéal. C'est aussi la technique que nous avons suivie dans nos expériences.

Quoique la technique nous conseille de répéter cette injection si le travail se prolonge au delà de deux heures, nous n'avons jamais essayé de la renouveler.

Pour suivre encore les données de cette méthode d'accouchement médical, nous avons rupturé artificiellement les membranes chez la plupart de nos patientes dont la poche des eaux n'avait pas éclaté spontanément. En effet, le docteur Badesco agissait de même pour toutes ses patientes dont les contractions étaient plus rapprochées qu'à toutes les deux minutes ou irrégulières dans leur rythme et leur durée.

Contrairement à la méthode suivie dans la maternité de Bucarest, nous avons employé comme analgésique et antispasmodique, le démérol et la scopolamine, à la dose habituelle ; c'est-à-dire 2 centimètres cubes de démérol avec $\frac{1}{150}$ ^e de grain de scopolamine. Ce médecin roumain recommandait plutôt l'usage du pantopon pour obtenir un relâchement plus complet de l'utérus. Ce n'est qu'occasionnellement que nous avons ajouté une injection de spasmalgine pour réduire le spasme du col.

Le bleu de méthylène est un médicament non toxique et inoffensif ; il est donc bien toléré par la mère et l'enfant. Sa seule contre-indication est la présence d'albuminurie chez la patiente.

Son mode d'action, cependant, demeure assez obscur. Nous savons que l'utérus, placé sous le contrôle d'une double innervation sympathique et parasympathique, possède la faculté de se contracter de façon autonome. Le corps utérin est rattaché au système sympathique par l'intermédiaire des plexus aortique, hypogastrique et pelvien, tandis que le segment inférieur et le col sont sous la dépendance du parasympathique par le plexus sacré. Mais le bleu de méthylène semble n'avoir aucune influence sur le système nerveux. Son action serait plutôt d'ordre chimique.

Il est connu de tous que le muscle au travail transforme son glycogène de réserve en acide lactique à la suite de toute une série de réactions chimiques très complexes. Après un effort prolongé, ce même muscle contient de dix à vingt fois plus d'acide lactique qu'au début de ses contractions. Par contre, il suffit de laisser ce muscle au repos, pendant quelque temps, dans un milieu contenant de l'oxygène pour qu'il reprenne sa force initiale. Ainsi le bleu de méthylène favoriserait-il la resynthèse du glycogène à partir de l'acide lactique en augmentant la quantité d'oxygène libre dans le muscle. C'est une hypothèse que nous nous permettons d'avancer.

Voici, enfin, les conclusions pratiques auxquelles en arrive l'auteur. Celui-ci affirme, que, « sous l'influence de la médication, le rythme des contractions se régularise et le col utérin se relâche ». Pour notre part, nous n'avons remarqué aucune modification appréciable des contractions, soit en intensité, soit dans le rythme. — Tout au plus, les douleurs

ont-elles diminué sous l'effet des analgésiques administrés, comme, d'ailleurs, chez les patientes qui n'avaient pas reçu de bleu de méthylène.

Le principal avantage de cette méthode, encore d'après l'auteur, consiste dans le fait que le travail se termine beaucoup plus rapidement. La dilatation, chez ses patientes, se complète dans l'espace de deux à trois heures. S'il arrive que le travail se prolonge au delà de quatre heures, le docteur Badesco attribue cet insuccès à une application défectueuse de sa technique, c'est-à-dire à un retard dans l'administration du bleu de méthylène. Ses expériences lui permettent de conclure que le temps de dilatation chez les primipares varie comme suit : dans 23 pour cent des cas, moins de deux heures ; dans 24 pour cent des cas, de deux à trois heures ; dans 46 pour cent des cas, de trois à quatre heures et, enfin, dans 8 pour cent des cas, il peut atteindre cinq heures. Ceci, au premier abord, peut paraître extrêmement court pour la durée de dilatation, mais je crois que l'auteur ne tient compte que du temps qui suit l'injection.

Comme nous le disions plus haut, il nous a été impossible d'expérimenter cette méthode sur un nombre considérable de patientes. Seize de nos primipares accouchées depuis le mois de janvier dernier ont reçu l'injection de bleu de méthylène. De ce nombre, 31 pour cent des filles sont parvenues à une dilatation complète en moins de deux heures ; 6 pour cent, entre deux et trois heures ; 6 pour cent entre trois et quatre heures ; enfin, 57 pour cent, en plus de quatre heures. La durée moyenne de la dilatation, après l'administration du médicament, a été d'environ quatre heures et vingt minutes. D'autre part, la durée totale du travail, y compris l'expulsion et la délivrance, s'établit à environ onze heures et cinquante minutes.

Nous avons voulu comparer ces derniers chiffres avec ceux que nous avons relevés dans le dossier de 70 autres patientes accouchées l'an dernier, dans à peu près les mêmes conditions exigées par le docteur Badesco. Les résultats ont été pratiquement identiques. Ainsi ces dernières ont mis cinq heures et vingt minutes pour parvenir à une dilatation complète et douze heures et vingt minutes pour terminer leur accouchement.

Quant à l'expulsion et à la délivrance, les résultats obtenus à la Maternité Régina-Elisabeta sont de beaucoup meilleurs que les nôtres. L'expulsion spontanée, affirme l'auteur, se produit dans un laps de temps allant de vingt à cinquante minutes. Pour notre part, nous avons rencontré plus de difficultés, puisque le travail d'expulsion a duré jusqu'à deux heures pour une patiente et que nous avons dû appliquer les forceps dans quelques cas. La délivrance et les suites de couches se sont passées plus normalement.

Nous pouvons constater maintenant que le docteur Badesco a eu plus de succès avec sa méthode d'accouchement médical que nous n'en avons eu à la Miséricorde. A quoi attribuer cette différence? Serait-ce dû, de notre part, à une application défectueuse de la technique décrite par lui? C'est possible. Peut-être l'auteur injecte-t-il son bleu de méthylène plus précocement que nous ne l'avons fait. Ou bien l'emploi du pantopon de façon systématique aurait-elle une si grande influence sur la durée du travail? Il se peut aussi que ce médecin roumain ait fait un choix plus judicieux de ses patientes, avant de tenter ses expériences.

Pour notre part, nous croyons que les affirmations du docteur Badesco sont un peu exagérées. Et, comme conclusion pratique, nous avons discontinué l'emploi du bleu de méthylène, à l'Hôpital de la Miséricorde, parce qu'il ne donne pas les résultats attendus et qu'il comporte quelques inconvénients. Ainsi deux de nos patientes ont présenté des symptômes d'infection assez marquée à l'endroit de l'injection.

En somme, le médicament qui procurera à la femme un accouchement sans douleur, n'a pas encore été trouvé et nous devons encore poursuivre nos recherches.

MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES

LA TYPHOÏDE

Avec la découverte de la chloromycétine, le tableau clinique de la fièvre typhoïde s'est transformé complètement et l'on peut dire que la découverte de ce nouvel antibiotique constitue une étape aussi importante que la découverte de l'agent pathogène par Eberth, en 1884, et celle de la vaccination préventive, à l'aide du T.A.B., par Widal, au cours de la première grande guerre.

Dans notre pays du Québec, cette maladie existe à l'état endémique et la question de son traitement est de première importance.

Nous nous proposons, dans cet article, d'établir les grandes lignes du traitement de la fièvre typhoïde : la prévention par la vaccination, l'isolement des malades, le dépistage et le traitement des porteurs de germes et, surtout, le traitement de la maladie elle-même et de ses complications.

PRÉVENTION

Il n'est pas indiqué de parler ici d'hygiène générale, en matière de typhoïde, car, sur ce sujet, les données classiques restent inchangées et conservent toute leur valeur.

L'habitat normal du bacille typhique est le corps humain. Il existe dans les selles des typhiques, dès la période d'incubation et jusque tard au cours de la convalescence ; tous les liquides de l'organisme

peuvent contenir des bacilles typhiques et, tout particulièrement, le liquide duodénal.

Une fois guéri, le sujet peut rester porteur de germes et il disséminera la maladie autour de lui. Le bacille est éliminé de l'organisme par les selles, mais aussi par les urines, les vomissements, la salive, etc. ; et tout ce qui est susceptible d'être souillé par ces substances peut transmettre la maladie : tout particulièrement, l'eau, les ustensiles servant au malade et le personnel infirmier. Le microbe pénètre dans l'organisme par le tractus digestif, d'où il passe dans le système lymphatique, la rate, puis la moelle osseuse, où il se développe. Il se décharge, ensuite, dans le sang où il est détruit en libérant ses toxines qui provoquent les phénomènes cliniques.

La contagion directe est toujours possible, comme le prouve la contamination épisodique de médecins et d'infirmières.

En fait de typhoïde, il n'y a pas d'immunité raciale et la maladie se rencontre dans tous les pays ; elle est plus fréquente au printemps, au moment de la fonte des neiges, et en septembre, pour une raison qu'on ignore.

Isolement :

Faut-il hospitaliser les typhiques ?

L'isolement dans un hôpital spécialisé n'est pas obligatoire dans notre pays, mais je suis d'avis que le traitement à l'hôpital est de beaucoup préférable à celui que l'on peut faire à domicile où la contamination est beaucoup plus difficile à prévenir.

A domicile, comme à l'hôpital, le malade doit être isolé et le personnel qui lui prodigue des soins doit revêtir un costume spécial qui ne quitte pas la chambre du malade.

Désinfection :

Les mouches doivent être exterminées au D.D.T. ; les excréta, les vomissements, la lingerie et l'eau des bains, doivent être désinfectés.

Les urines, les selles et les liquides, d'une façon générale, peuvent être désinfectés au phénol à un pour vingt ou au bichlorure de mercure à un pour mille ; les bassins doivent être gardés dans une de ces solutions.

La lingerie peut être désinfectée par la chaleur sèche ou par l'ébullition, de même que les ustensiles de cuisine. Ces moyens prophylactiques ne seront abandonnés que quand le malade sera guéri et que les bacilles typhiques auront disparu définitivement des selles, c'est-à-dire après trois examens négatifs des matières fécales.

Les enfants atteints de cette maladie ne seront autorisés à retourner à l'école que vingt-huit jours après la guérison clinique de la maladie et les frères et les sœurs, après vingt et un jours, sauf s'ils ont été vaccinés.

Vaccination :

La vaccination peut être pratiquée à l'aide du vaccin pur antityphique, antiparatyphique A et B ou, encore, à l'aide d'un vaccin antityphique associé à la toxine antidiphthérique et à la toxine antitétanique. Cette dernière pratique s'est avérée très avantageuse, au cours de la dernière guerre.

Il serait souhaitable que le plus grand nombre possible d'enfants, à partir de l'âge de deux ans, soient vaccinés contre la typhoïde, le tétanos et la diphtérie. En cas d'épidémie de typhoïde dans une collectivité, il serait sage également de vacciner les adultes jusqu'à l'âge de quarante ans. Il ne faut pas vacciner les enfants, quand il y a une épidémie de maladie infectieuse autre que la typhoïde ni quand il y a des signes de déficit rénal ou hépatique.

La phase négative qui succède à l'injection du vaccin ne peut pas être un inconvénient digne de mention. Les réactions vaccinales générales apparaissent chez 25 pour cent des vaccinés ; les réactions locales sont habituelles, mais peu importantes, en particulier chez l'enfant. Dans quelques cas exceptionnels, soit un pour mille, la vaccination peut provoquer une néphrite aiguë bénigne.

Cette vaccination est efficace dans 95 à 98 pour cent des cas et les rares sujets qui, vaccinés, contractent quand même la typhoïde font, en général, une maladie bénigne et de courte durée.

La protection vaccinale dure de douze à quinze ans. A la suite de cette vaccination, le séro-diagnostic reste positif pendant une période de temps plus ou moins longue et, à un certain moment, son interprétation devient très difficile.

La vaccination antityphique est un moyen prophylactique qui a fait sa preuve au cours de la première grande guerre, et qui a conservé toute sa valeur préventive depuis ce temps. On ne saurait trop favoriser sa généralisation, en particulier dans les régions où la fièvre typhoïde existe à l'état endémique.

La vaccination s'administre en trois doses successives, par voie sous-cutanée, à une semaine d'intervalle : une forte réaction apparaît six à huit heures après la vaccination : il est donc indiqué d'imposer un repos relatif de vingt-quatre heures au sujet vacciné.

TRAITEMENT

Le traitement d'un typhique à la période d'état réclame, de la part du personnel infirmier et médical, une compétence et une attention particulières, tant pour l'application du traitement que pour le dépistage et le traitement des complications.

Hygiène générale :

Dès que la maladie est soupçonnée, le malade doit être gardé au lit et on doit lui interdire de se lever, même pour les besoins de la toilette.

Il doit être placé dans une chambre claire, bien ventilée et bien ensoleillée et de laquelle on doit enlever les tentures et les gravures inutiles. Les mouches doivent être détruites au D.D.T. et la fenêtre doit être protégée de manière à prévenir les tentatives de suicide qui peuvent se produire au cours du délire qui accompagne souvent cette maladie.

La température de la chambre doit être maintenue entre 65 et 70°F. Toute visite doit être interdite.

Le lit doit être confortable et un lit d'hôpital est préférable, à cause de sa hauteur et de son étroitesse, ce qui facilite les soins de l'infirmière. Le matelas doit être solide, sans être dur, et recouvert d'une toile caoutchoutée.

Soins généraux :

Les soins prodigués par la garde-malade sont extrêmement importants, au cours de cette maladie. La toilette du matin doit être faite

avec une attention toute particulière et l'infirmière doit laver, non seulement la figure et les mains du malade, mais aussi tout le corps, sans en oublier la moindre partie. La bouche et les dents doivent être nettoyées à l'aide d'une solution boriquée ou bicarbonatée et les fuliginosités doivent être détergées à l'aide d'un tampon imbibé d'eau ou de glycérine boratée.

L'état de la langue a une importance toute particulière et elle doit être conservée humide à l'aide de lavages fréquents, en particulier, si le malade est semi-comateux ou délirant.

Si l'on découvre des signes d'irritation sur une région de la peau, en particulier, au siège, il faut y faire des lavages fréquents, appliquer de l'alcool à friction et de la poudre de talc en abondance. Chaque fois que le malade se souille, il faut lui faire une toilette complète. Le malade doit être fréquemment changé de position dans son lit, afin de prévenir les plaies de lit.

Alimentation :

Sans oublier la fragilité de l'intestin, il faut comprendre les besoins énormes de l'organisme au cours de cette maladie, en fonction surtout des déperditions aqueuses et protidiques qu'il subit. Aussi, faut-il s'efforcer de donner au malade une diète de haute valeur calorique sous forme de mets non irritants, en petits repas fractionnés.

Pendant la période fébrile, il faut donner des liquides en abondance, toutes les deux heures ; le lait constitue encore la base de l'alimentation, à cette période. Il faut, en plus, donner beaucoup d'hydrates de carbone sous forme de céréales cuites, de miel, de sucre, etc., et des graisses pour augmenter la valeur calorique du régime : crème, beurre, œufs. L'on devra restreindre les graisses, si la diarrhée apparaît ou augmente.

Si le régime est trop abondant ou s'il est augmenté trop rapidement, le malade accusera des nausées, des vomissements, de la diarrhée et du ballonnement.

En cas d'accident de perforation ou d'hémorragie, il va sans dire qu'il faut mettre le malade à la diète hydrique.

A titre d'exemple, on peut suggérer la diète liquide suivante .
protides : 65 grammes, lipides : 130 gr., glucides : 295 gr., calories : 2,610.

Céréales cuites.....	140 grammes	ou deux tiers de bol
Lait.....	1,200 »	» six verres
Crème à 20 pour cent.....	300 »	» un verre et demi
Œufs.....	150 »	» trois œufs
Légumes 5 à 10 pour cent..	100 »	» un demi-bol
Jus de fruits.....	800 »	» quatre verres
Sucre ou lactose.....	120 »	» un demi-bol.

Cette quantité d'aliments peut être administrée au malade en huit ou neuf prises fractionnées, au cours des vingt-quatre heures.

Chez certains malades, il peut être utile d'ajouter un peu d'alcool, de temps à autre, des bouillons de légumes ou de viande et même des acides aminés.

A ce régime, l'on doit ajouter des vitamines B et C à cause de la carence alimentaire, et A pour favoriser la cicatrisation de l'épithélium intestinal.

Dès que la période fébrile est terminée, l'on peut passer rapidement à la diète molle, puis à un régime alimentaire complet, en ayant bien dans l'esprit que ce malade, relevant d'une maladie souvent longue et débilitante, pour refaire ses forces et ses réserves, a besoin d'une alimentation riche en calories et en vitamines ; mais il ne faut, en aucune façon, le faire manger au delà de son appétit ou lui imposer des aliments qui lui répugnent.

Soins de l'intestin :

Il est toujours indiqué de garder une vessie de glace sur l'abdomen des typhiques, afin de diminuer le ballonnement et de ralentir, si possible, les réactions inflammatoires.

Il ne faut donner ni laxatif ni lavement pendant la période des ulcérations intestinales, à cause du danger de perforation ou d'hémorragie. Contre la diarrhée, si elle n'est pas excessive, il ne faut rien faire, sinon donner du *bacillus acidophilus* avec du lait sucré, trois fois par jour.

Si, par contre, la diarrhée est trop abondante, il faut la combattre avec du sous-nitrate de bismuth et des comprimés d'opium camphre et tanin.

Si le ballonnement est excessif, on peut introduire le tube rectal.

Fonctionnement rénal :

La diurèse doit être maintenue à 1,000 centimètres cubes ou plus, sans quoi, le malade se déshydrate : d'où, nécessité des boissons abondantes et, au besoin, des injections intraveineuses de solutés salés ou glucosés.

Si le patient est maintenu dans de bonnes conditions hygiéno-diététiques générales, les signes d'un fléchissement cardio-vasculaire sont absents : s'ils apparaissent, et dans ce cas seulement, il faut utiliser les toniques cardio-vasculaires habituels.

Le délire :

Habituellement, il s'agit d'un délire tranquille qui ne réclame que la chemise de sûreté ou le drap de contention. Si le délire est plus violent, il peut entraîner un colapsus cardio-vasculaire et même une dilatation du cœur : il faut donc le combattre par les hypnotiques habituels, et cela, sans trop tarder.

Les complications :

Les complications, au cours de la fièvre typhoïde, ne sont pas fréquentes ; cependant, on peut rencontrer des perforations intestinales, des hémorragies, des cholécystites aiguës, des myocardites aiguës ou des manifestations pleuro-pulmonaires aiguës et même des manifestations nerveuses sous forme de délire.

De toutes ces complications possibles, les perforations et l'hémorragie sont certainement les plus fréquentes et les plus importantes.

Quant à la myocardite, elle se produit assez fréquemment au cours du déclin de la maladie et l'on voit alors la pression artérielle baisser, le pouls flancher et les bruits du cœur s'assourdir ; cela trahit un fléchissement du myocarde qu'il faut combattre en recommandant au malade un repos prolongé et une cure toni-cardiaque.

La cholécystite aiguë est une éventualité rare et relève, il va sans dire, de la chirurgie.

L'hémorragie intestinale survient, en général, vers la fin de la période d'état ; elle s'annonce par une chute de la température et de la pression artérielle et une accélération importante du pouls. Elle se

traite comme toute anémie aiguë avec, en plus, l'obligation d'assurer le repos de l'intestin par la suppression de l'alimentation et des opiacés.

Quant à la perforation typhique, elle est d'un diagnostic certainement plus difficile, car elle se produit souvent dans les cas graves, alors que le typhus du malade est très marqué et même quand le malade peut être semi-comateux ou délirant. Théoriquement, elle se manifeste par une douleur vive dans le ventre, avec contracture, vomissement, chute de la température, chute de la pression artérielle et accélération du pouls. Mais, contrairement à ce qui se produit dans l'hémorragie, la température remonte assez rapidement et les phénomènes de réaction péritonéale apparaissent ; mais, ce tableau clinique est loin d'être habituel et la perforation, chez un typhique, ne s'annonce, souvent, que par des symptômes très discrets ; une vague douleur pour laquelle le médecin se contente souvent de faire appliquer une vessie de glace et d'exercer une plus grande surveillance. Il arrive fréquemment que la perforation se produise au cours de la nuit et que l'on attende au matin, et même au lendemain, pour réaliser qu'il s'agit véritablement d'une perforation.

A tout événement, il faut la guetter, vers le vingt et unième jour de la maladie, et analyser attentivement toutes les manifestations douloureuses qui se produisent dans l'abdomen, surtout si elles s'accompagnent d'une chute de la pression artérielle, d'une accélération du pouls, d'une hyperleucocytose ou d'une augmentation de la sédimentation globulaire.

Le traitement de ces perforations reste, sans contredit, un traitement chirurgical, quoique certains auteurs aient prétendu que l'expectative ne comportait pas une mortalité plus grande que la laparotomie.

Cependant, je suis d'opinion que, dès qu'une perforation fait sa preuve, il faut soumettre le malade aux soins du chirurgien ; mais, par contre, il ne faut pas se précipiter et faire une laparotomie sans avoir la conviction que le malade a bien une perforation ; sans cela, le choc opératoire, quoique léger, viendra s'ajouter aux risques que court déjà le malade et aggraver d'autant le pronostic.

Médication :

Jusqu'à ces temps derniers, il n'y avait pas de traitement spécifique de la fièvre typhoïde, le traitement se bornait à tonifier le malade, à

surveiller son hygiène alimentaire et son hygiène générale et à assister, quasi impuissant, à l'évolution de la maladie que l'on tâchait de conduire vers une issue heureuse par une thérapeutique purement symptomatique. Mais, depuis un certain temps, deux armes thérapeutiques nouvelles s'offrent à nous : les bactériophages et la chloromycétine.

Alors que les sulfamidés, la streptomycine et la pénicilline s'étaient avérés inefficaces, la chloromycétine, par contre, a une valeur thérapeutique indéniable.

Elle fut découverte en 1947 et extraite d'un champignon, le *streptomices venezuelæ*. Elle peut maintenant être reproduite synthétiquement. C'est un agent antibiotique actif contre un certain groupe de microbes et de virus et, en particulier, contre l'agent de la fièvre typhoïde. Elle n'a aucun effet toxique ; tout au plus peut-elle causer quelques nausées, des maux de tête et, parfois, une dermite.

Elle se donne par la bouche, sous forme de capsules dosées à vingt-cinq centigrammes ; chez l'enfant, on peut utiliser la voie rectale en perforant la capsule aux deux bouts. Elle doit être administrée en doses fractionnées, toutes les trois heures, car sa concentration augmente et diminue rapidement dans le sang.

Posologie :

Il faut d'abord donner une dose initiale massive, dite de saturation, qui, pour un adulte de poids moyen, est de trois à quatre grammes, à donner en quatre doses fractionnées, de demi-heure en demi-heure ; puis, l'on continue le traitement à raison de vingt-cinq centigrammes, toutes les trois heures, pendant la période fébrile, puis, toutes les quatre heures, pendant les sept ou huit jours qui suivent la chute de la température. La dose totale est habituellement de vingt grammes ; elle peut même être portée à vingt-cinq grammes, en cas de nécessité.

Son effet le plus évident se fait sentir sur l'état général qui, dès les premières heures, s'améliore considérablement, permettant ainsi au malade de s'alimenter plus facilement. La température revient à la normale dans les trois ou quatre jours qui suivent le début du traitement et l'hémoculture devient très rapidement négative. Cependant, malgré l'amélioration des symptômes généraux, il ne faut pas oublier que la

maladie n'est pas terminée et que la lésion de l'intestin persiste pendant un temps qu'il est encore difficile de déterminer.

En effet, le bacille typhique persiste plus longtemps dans les matières fécales et c'est pourquoi le traitement par la chloromycétine ne doit pas être suspendu avant d'avoir obtenu trois cultures négatives des selles.

Sous l'influence de ce traitement, les complications sont plus rares, mais il ne faut pas oublier qu'elles sont quand même possibles et qu'elles se produisent alors vers le deuxième ou le troisième septenaire de la maladie. Il faut donc rester vigilant, maintenir le malade au lit avec une vessie de glace sur le ventre et guetter les complications qui sont toujours possibles et qui surviennent, une quinzaine de jours après le retour de la température à la normale.

D'après nos observations personnelles, comme d'après celles des auteurs dont nous avons lu les articles, les rechutes sont possibles, même après le traitement par ce médicament. Ces rechutes sont moins fréquentes et elles cèdent facilement à une reprise du traitement ; ce n'est donc pas là une complication fort à craindre.

Dans une localité voisine de Québec, il y eut, récemment, une épidémie de typhoïde : soixante-sept cas furent déclarés et la plupart d'entre eux furent traités par la chloromycétine. Grâce à ce nouveau médicament, la maladie fut moins longue, l'état général des malades fut moins touché et le taux de mortalité fut réduit de 50 pour cent.

Un des grands avantages de ce médicament, c'est de faire disparaître rapidement les microbes des matières fécales du malade et de réduire d'autant les risques de contamination.

Les porteurs de germes :

Leur traitement est loin d'être résolu, même avec l'emploi des nouveaux antibiotiques.

Pour prévenir leur éclosion, il faut traiter les malades jusqu'à la disparition définitive des bacilles dans les selles. De plus, si un porteur de germes fait une typhoïde, l'on a alors des chances, par un traitement bien fait par la chloromycétine, de le guérir de sa typhoïde et, en même temps, de le stériliser définitivement.

Mais, s'il s'agit d'un porteur de germe chronique, le problème est beaucoup plus difficile à résoudre : il faut alors faire des cures répétées de dix à quinze jours, à raison de quatre à six grammes de chloromycétine par jour, avec ces repos intercalaires de dix à quinze jours. Et, malgré cela, les guérisons définitives sont rares et certains porteurs de germes restent incurables, même après l'ablation de la vésicule biliaire.

Il ne peut pas être question d'isoler indéfiniment ces sujets, il faut se contenter de les garder sous observation et de leur défendre de travailler à la manipulation des aliments et des eaux potables.

Quant au traitement de la typhoïde par les bactériophages, nous n'en pouvons rien dire, n'ayant aucune expérience personnelle de ce médicament, et nous prions le lecteur de bien vouloir consulter les articles que le docteur J.-M. Duranleau a fait paraître dans l'*Union médicale du Canada*.

BIBLIOGRAPHIE

1. BRADLY, B. H., Chloromycetin in typhoid fever, *The Lancet*, 869, (21 mai) 1949.
2. CHALIER, J., et SÉDALLION, P., La fièvre typhoïde, *Traité de médecine*, A Lemierre et collaborateurs, *Masson et Cie*, Paris.
3. COLEMAN, Warren, Typhoid fever, *Nelson Loose Leaf Medicine*.
4. COLLINS, Harvey S., et FINDLAND, Maxwell, *The New England Journal of Medicine*, (13 octobre) 1949.
5. FOSTER, Wilmot D., et CAUDON, Robert C., The treatment of acute typhoid fever with chloromycetin, *J. A. M. A.*, (10 septembre) 1949.
6. MURGATROYD, F., Typhoid treatment with chloromycetin, *British Medical Journal*, (14 mai) 1949.
7. WHRITE, C. F., *Can. Med. Ass. Journal*, (juillet) 1949.
8. WOODWARD, Theodore E., Chloromycetin and aureomycin therapeutic results, *Annals of Internal Medicine*, **31** : (juillet) 1949.

J.-B. JOBIN.

CHRONIQUE DE PSYCHOTHÉRAPIE ET D'HYGIÈNE MENTALE

INTRODUCTION

par

Henri SAMSON et Roméo BLANCHET

de l'Institut de psychothérapie de l'Hôtel-Dieu de Québec ¹

Un coup d'œil rapide couvrant les cinq dernières années de publications des grandes revues : *La Presse médicale*, *Paris médical*, *Le Monde médical*, etc., de même que sur toute la littérature clinique d'expression française non spécialisée, révèle au lecteur relativement peu de matériel pertinent sur la psychothérapie moderne scientifique et l'hygiène mentale des adultes. Ce qu'on trouve sur ce sujet dans les revues plus spécialisées : *L'Évolution psychiatrique*, *Psyché*, la *Revue française de psychanalyse* et autres, est de circulation comparativement réduite parmi les lecteurs médicaux moyens et, souvent, présenté dans un langage peu adapté à leurs besoins d'information clinique et thérapeutique quotidiens.

Au contraire, la littérature médicale d'expression anglaise surabonde non seulement de données techniques sur la psychothérapie scientifique, mais aussi d'essais de vulgarisation bien faits, livrant au praticien l'essentiel de ce qu'il doit savoir non seulement pour comprendre le comportement émotionnel de ses patients dits hyperémotifs, nerveux, plus ou

1. Cet Institut a été fondé en septembre 1949, à Sillery. Les auteurs du présent article en sont les directeurs médicaux.

moins mésadaptés ou anxieux. Ces publications le munissent également d'une technique thérapeutique suffisante pour prendre soin des cas superficiels ou plus sérieux, mais à leur début.

Pour combler cette lacune, nous voulons, par cette chronique de psychothérapie et d'hygiène mentale, offrir aux lecteurs du *Laval médical*, des données, sans doute élémentaires, mais justes et suffisantes pour répondre aux besoins des cliniciens non spécialisés.

Cette chronique présentera, occasionnellement, des notions générales de psychopathologie, puisque celle-ci est à la psychothérapie ce que l'anatomie pathologique est à la chirurgie. Impossible de tenter une psychothérapie éclairée sans s'être, au préalable, muni de connaissances précises sur la genèse et la formation des symptômes psychiques et psychosomatiques qui accompagnent ou conditionnent l'apparition de signes de fléchissement nerveux. Les moyens de défense utilisés par l'organisme de même que les mécanismes mentaux inconscients ou préconscients avec lesquels le malade est aux prises aux cours de ces manifestations désordonnées, émotionnelles ou instinctives, seront successivement mis à jour, dans des articles succincts, accessibles au praticien.

En vue d'établir les bases solides d'une hygiène mentale préventive, il nous faudra aussi aborder le grave problème du développement affectif normal et pathologique de l'enfant, puisque c'est un fait avéré en psychopathologie que la plupart des désordres émotionnels sérieux et tenaces de l'adulte prennent racine dans l'enfance et même la première enfance d'un sujet et le milieu familial qui le façonne. Dans ce domaine, l'étude des inhibitions et des débordements instinctifs tenaces, libidinaux ou agressifs, éclairent singulièrement le comportement de ces adultes de nom et d'apparence qui semblent irrésistiblement incapables d'adhérer à une maturité pleinement vécue et efficiente sans fuite dans le pathologique.

Nous voudrions aussi, à l'aide de discussion de cas pratiques, faire part des méthodes et techniques d'exploration de l'inconscient employées par les principaux chefs des diverses écoles de psychothérapie. Ici, comme partout ailleurs en médecine, un même cas peut être abordé diversement au point de vue thérapeutique selon les préférences, la formation, les vues spécialisées du médecin traitant. En psychothérapie, le choix des méthodes dites actives ou passives, superficielles ou profondes,

repose sur le sens clinique du thérapeute, son expérience pratique de la méthode qu'il veut employer, une évaluation aussi exacte que possible de l'envahissement du désordre psychologique à l'intérieur de la personnalité et une connaissance approfondie du psychisme humain de même que de tous ses moyens d'expression.

Nous limiterons cette chronique à l'étude des névroses et des troubles de comportement des adultes et aux moyens thérapeutiques employés dans ces cas. Tous ceux qui ont quelque information en psychothérapie et en maladies nerveuses savent que la démence constituée avec détérioration irréversible ou les psychoses aiguës avec agitation ou stupeur et confusion mentale toxique ou infectieuse de même que l'arriération mentale ne relèvent pas de la psychothérapie. Tout au plus peut-on tenter une occupation « thérapeutique » dans certains cas de psychose et une rééducation corrective pour les plus évolués des débiles. Mais tous les anxieux souffrant de conflits intérieurs avec projections somatiques et expressions psychiques plus ou moins évoluées peuvent et doivent bénéficier d'une psychothérapie appropriée à leurs cas et besoins.

Dans une chronique de psychothérapie strictement dite, les études élaborées de diagnostics hautement différenciés entre telle ou telle classification morbide passent nécessairement au second plan. Tout au plus pourra-t-on montrer, dans l'exploration clinique des cas présentés, qu'il ne s'agit pas de psychose bien établie, et, là où les signes physiques dominent la scène sur un fond névrotique, établir à l'aide des tests usuels de laboratoire, que l'affection n'est pas d'origine somatique avec point de départ dans des modifications structurales, mais bien de nature fonctionnelle. Ces précisions de diagnostic différentiel suffisent pour le choix des cas à traiter en psychothérapie. A partir de là l'effort se concentre sur les diverses forces en jeu dans l'élaboration des symptômes présentés par le malade et le choix de la méthode thérapeutique à employer.

A ceux qui désireraient se procurer un ouvrage d'initiation pratique à la psychothérapie, nous recommandons fortement *Teaching psychotherapeutic medicine*² publié par un groupe de médecins de l'université du Minnesota à l'intention des praticiens soucieux de s'informer de l'essentiel en ce domaine.

2. The Commonwealth Fund, N.-Y., 1947.

MÉDECINE LÉGALE

LE MÉDECIN DEVANT LA COUR

par

M^e Antoine RIVARD, C. R.

*Professeur de procédure civile pratique
à l'université Laval*

C'est un privilège très honorable que d'être invité à prendre la parole devant un congrès de médecins. Je me sens en parfaite santé, mais je ne suis peut-être qu'un malade qui s'ignore et comme il y a parmi vous quelques psychiatres, je ne vous cacherai pas que cet entretien pourrait bien devenir un test dont l'issue me paraît redoutable. Je revenais un jour de Montréal avec le regretté Émile Legrand, qui avait témoigné le matin même dans une de mes causes où il avait insisté sur un test mental qu'il avait fait subir à l'accusé. Comme nous discutions des procédés standardisés de ces épreuves, Legrand me proposa de me soumettre à l'un de ces tests dont l'autorité me semblait douteuse. J'acceptai et durant dix minutes je répondis de mon mieux au questionnaire qu'il me proposa. Il examina mes réponses, les évalua suivant des règles déterminées à l'avance et me communiqua le résultat mathématique. J'avais le développement intellectuel d'un enfant de neuf ans. Cet examen ne m'a pas convaincu de l'autorité de ces épreuves,

mais son souvenir contribue dans une large mesure à me faire redouter votre opinion et le diagnostic que, par habitude, si ce n'est pas par déformation professionnelle, vous ferez de l'état de celui qui vous parle.

J'espère, du moins, que la charité qui vous caractérise vous portera à laisser dans l'ombre toutes mes déficiences et je m'enhardis en songeant à l'honneur que vous me faites en m'invitant à votre table.

Membres d'une profession qui est vieille comme le monde et qui s'éteindra avec lui, vous êtes de ceux qui, dans ce pays et cette province, résistez avec le plus de succès au souffle de matérialisme qui empoisonne aujourd'hui tant de professions dites libérales. J'admire votre charité qui se penche avec douceur pour écouter monter la plainte éternelle de l'humanité souffrante. Je rends hommage à votre science qui s'inspire des travaux de recherches de la république voisine et du continent européen et se tient à la page de toutes les thérapeutiques modernes. Je veux cependant souligner que ce qui, à mon sens, vous rend le plus dignes d'éloges et de gratitude générale, c'est encore cet esprit chrétien avec lequel vous tenez à pratiquer votre profession. Vous ne soignez pas seulement les maux physiques de vos patients ; vous pansez également leurs blessures morales, et la guérison de ces dernières précède et active bien souvent celle des premières.

Aussi le médecin est-il chez nous l'ami constant des jours d'épreuve, le confident sympathique des plus cruelles angoisses, celui dont la venue rallume une lueur d'espoir dans la maison désolée, dans les cœurs brisés. Dans nos paroisses où les idéologies modernes n'ont pas encore bouleversé la hiérarchie des valeurs, le médecin vient après le prêtre dans l'estime, la considération et l'affection de la communauté. Il est juste et normal qu'il en soit ainsi et il faut souhaiter que vous perséveriez à rester dignes de cette confiance et de cette influence prépondérante que vous exercez dans la société.

C'est comme avocat qu'on m'a invité à causer avec vous ce midi, et ma qualité officielle de solliciteur général de la province n'a rien à voir aux propos que je vais avoir l'honneur de tenir.

Durant vingt-six ans j'ai pratiqué ardemment ma profession. Je l'ai aimée comme vous aimez la vôtre, et comme je ne crois pas au nivellement des hommes dans l'ordre social, je suis encore de cette école

qui croit que si chacun aime à faire son devoir, tout son devoir dans le champ d'activité que la Providence lui a délimité, la paix sociale est facilement maintenue. Je risque de passer pour un retardaire, mais je crois que le meilleur moyen de vivre sa vie, de la vivre pleinement et utilement, c'est encore de remplir son devoir d'état sans tenter d'assumer celui des autres. Si la Providence m'a destiné à être avocat, il est très probable que je serais un mauvais médecin ; si j'ai la vocation ecclésiastique, je serais assez sûrement un piètre financier ; et si je dois être, dans les vues de la Providence, un ouvrier compétent, cela ne veut pas dire que je sois nécessairement qualifié pour assumer la direction de l'entreprise.

Avec, dans la tête, des idées comme celles-là, vous comprenez aisément que je n'ai pas l'intention de venir vous donner des conseils dans l'exercice de votre profession. C'est sur un terrain mitoyen, dans un domaine où nos deux professions se rencontrent que je veux m'aventurer avec vous, non pas pour vous indiquer vos devoirs, mais pour vous communiquer les impressions que vingt-cinq ans d'expérience devant nos cours de justice m'ont permis de recueillir.

Comme tous les citoyens, vous pouvez être appelés, vous l'avez sans doute déjà été, à collaborer à l'œuvre nécessaire de l'administration de la justice dans la société. Je ne parle pas de ces fonctions quasi judiciaires de membres ou présidents de commissions auxquelles vos talents et votre renommée ont pu vous appeler ; je veux dire le rôle essentiel que vous avez joué dans le mécanisme judiciaire en y venant témoigner.

Il n'est pas nécessaire de souligner fortement la part essentielle jouée dans un procès par les témoins. C'est par eux que revivent les faits sur lesquels le juge appliquera les sanctions législatives. C'est par la narration des faits, le rapport de ce qui s'est dit, des actes qu'on a posés, que le juge sera en mesure d'appliquer la loi et de prononcer jugement.

Vous serez peut-être un jour appelés devant la cour comme un témoin ordinaire. Vous y relaterez ce que vous avez vu, ce que vous avez entendu ou constaté, et votre rôle sera alors assez facile pourvu que la passion, l'intérêt ou l'amitié ne vous suggèrent pas une version où l'imagination prendrait plus de place que la mémoire.

Vous serez également assignés comme experts et c'est de ce rôle beaucoup plus difficile que je voudrais vous entretenir.

Il est peut-être opportun de bien fixer dans le droit tel qu'il existe chez nous à l'heure présente la situation de l'expert devant la cour. En règle générale, les témoins ne peuvent être interrogés et ne peuvent répondre que sur des faits, des paroles ou des actes passés dont ils ont eu une connaissance personnelle. Dans notre droit, un témoin ordinaire n'a jamais la permission de donner une opinion. Cette règle rigoureuse subit une exception : l'expert. Seul l'expert qui s'est qualifié comme tel a le droit d'exprimer une opinion sur les faits prouvés ou sur des faits hypothétiques, dans le but d'éclairer le tribunal sur une question scientifique, technique ou artistique dont la solution exige ces connaissances spéciales qu'on n'a pas le droit de supposer chez un homme de culture ordinaire.

L'expert est donc l'auxiliaire du juge. Il vient lui apporter des lumières que le tribunal n'a pas, qu'il n'est pas censé posséder et qui lui sont nécessaires pour pouvoir résoudre en connaissance de cause le problème qu'on lui pose. Le rôle de l'expert dépasse donc de beaucoup en importance et en responsabilité celui du témoin ordinaire. Il est le collaborateur du juge ; il en devient l'aviseur intime ; son opinion sur le point technique ou scientifique au sujet duquel on l'interroge doit avoir toutes les qualités d'un jugement de cour. Si, en fait, l'expert a impartialement et efficacement éclairé le tribunal, on retrouvera dans la décision judiciaire les conclusions de son expertise. C'est dire dans quel esprit, avec quelle indépendance, avec quelle objectivité et quelle clarté l'expert, l'expert médecin doit témoigner.

Il ne faut pas, non plus, minimiser sa responsabilité. Le médecin expert peut être le seul témoin appelé dans une cause comme expert. Les avocats qui le questionnent, le juge qui l'écoute n'ont aucun moyen de contrôler les avancés scientifiques qu'il fait, les principes qu'il pose, les conclusions qu'il tire. Il a donc la responsabilité entière du jugement médical qu'il rend.

Je sais bien que ces devoirs lourds de conséquences vous sont familiers. Lorsque vous examinez un malade, que vous diagnostiquez le mal qui le mine, que vous prescrivez le remède, le traitement ou

l'intervention qui s'impose, vous tirez des conclusions lourdes de conséquences. Il ne faudrait pas que vous accordiez moins d'importance ou de gravité au diagnostic que vous prononcez devant la cour. Ce diagnostic ne sauvera peut-être pas une vie, mais il réparera une injustice ou il l'empêchera. La probité intellectuelle ne se mesure pas aux conséquences des actes qu'elle inspire.

Le médecin devant la cour n'a bien souvent d'autre contrôle que celui de sa conscience. Aussi est-il essentiel que ce témoin soit scrupuleusement consciencieux. S'il possède ainsi le sens profond de la lourde responsabilité qu'on lui demande de porter, il aura la conception très claire qu'on réclame de lui un devoir auquel il ne peut pas se soustraire.

Je sais que la communication d'un *subpœna* soulève rarement chez vous une joie bien enthousiaste. Les heures d'audience correspondent bien souvent à celles de la salle d'opération, et il n'est pas rare que les tribunaux exigent votre présence pour une heure déterminée et qu'on vous oblige à perdre des heures à attendre l'heure de témoigner. Cependant, messieurs, il s'agit ici d'un devoir public dont la société a le droit d'exiger la stricte observance. Vous admettez, je l'espère, que la Magistrature et le Barreau font leur possible pour vous rendre la chose la plus facile, pour vous exempter de longues attentes et des pertes de temps pénibles qui, en certaines occasions, forceraient certains de vos clients à laisser ce monde sans votre aide ou assistance.

La pleine conscience du rôle que vous remplissez comme témoin expert vous suggérera cette autre qualité nécessaire : l'impartialité. Puisque vous êtes appelé à aider le juge à rendre justice à qui justice est due, il faudrait bien se souvenir que vous n'êtes pas appelé à aider une partie plutôt qu'une autre. La situation est peut-être ici plus difficile. Lorsqu'un demandeur ou un défendeur vous retient comme expert, vous êtes naturellement porté à chercher et à trouver dans votre science et dans votre expérience des motifs qui soutiennent, assurent, protègent les prétentions du client qui vous a engagé et qui vous paye. Il doit être facile, — mon expérience me suggère des souvenirs qui m'en convainquent, — de trouver, quand on est un homme de science, dans ses connaissances et son expérience des motifs que ces ignorants de juges

et d'avocats ne pourront jamais vérifier ni contrôler, et qui permettront de justifier ainsi sans crainte de contradiction les prétentions d'une partie.

Durant les premières années de ma pratique, je reçus un jour la visite d'un brave homme qui, alors qu'il était au service de la cité de Québec, s'était, dans un accident, fait fracturer la mâchoire. Il avait été hospitalisé, soigné et guéri. Il voulait prendre action contre la ville à raison de cet accident. La Commission des accidents du travail n'existait pas encore. Avant de déterminer le montant de la réclamation, je suggérai à mon client d'aller voir un médecin que je connaissais bien, afin de faire évaluer son incapacité permanente. Au bout de deux jours, il me revint avec un certificat où le médecin avait conclu : « Aucune incapacité. » Comme toutes ses dépenses avaient été réglées, j'avertis mon client qu'il n'avait plus aucune réclamation. « Pourquoi, me demanda-t-il ? » — « Parce que le médecin dit que vous êtes complètement guéri ! » — « Si j'avais un autre certificat qui me dirait le contraire, est-ce que ça m'aiderait ? » Je dus répondre dans l'affirmative. Une semaine plus tard, le même homme me remettait un certificat d'un autre médecin de Québec qui, après examen, lui accordait une incapacité totale et permanente. J'oubliai le premier et je me servis avec succès du second, songeant avec un peu de raison que le second médecin s'était très probablement considéré non pas comme l'expert de la justice, mais comme celui du patient qui allait le consulter.

Un peu plus tard, vers 1931, j'étais avocat des pensions, retenu et payé par le gouvernement fédéral pour représenter devant le tribunal des Pensions les vétérans malades ou blessés. Nous avions dans le temps, à Québec, un psychiatre français qui avait grande autorité devant nos tribunaux. Comme avocat des vétérans, j'obtins l'autorisation de faire examiner par ce médecin un vétéran indien de la Pointe-Bleue, qui prétendait souffrir de troubles nerveux. J'écrivis donc sur du papier portant le chiffre du ministère des Pensions au psychiatre expert, en lui demandant d'examiner ce vétéran et de me faire rapport. Quelques jours plus tard, le rapport me parvint : « Kurtness, c'était le nom du vétéran, ne souffre d'aucune incapacité ; c'est un simulateur. » Ce rapport me semblait bien clore le dossier. Le lendemain le hasard

d'une visite me fit rencontrer notre expert. Il me demanda si j'avais reçu son rapport et si j'en étais satisfait. Je lui répondis que le rapport me laissait froid, mais que, tout de même, j'aurais préféré, pour le vétéran que je représentais, des conclusions plus favorables. « Mais vous ne représentez pas cet homme, s'exclama le médecin, vous représentez le gouvernement fédéral ! » Je lui expliquai alors que, retenu et payé par le fédéral, je représentais le vétéran devant le tribunal des Pensions. « Mais il y a erreur, s'écrie le médecin ! Avez-vous adressé ce rapport à Ottawa ? » Je l'avais encore. « Réadressez-le moi. » C'est ce que je fis, non sans en avoir gardé une copie exacte. Deux jours après, je recevais un certificat d'incapacité totale et permanente. Kurtness, à la faveur de ce deuxième rapport, reçut une pleine pension jusqu'à sa mort, il y a environ quatre ou cinq ans.

Lequel des deux rapports était vrai ? Je l'ignore. Mais une chose est sûre : Ils ne l'étaient pas tous deux. La conscience qui les avait dictés me laissa perplexe . . . Je conçois qu'il peut y avoir dans l'échelle arbitraire des incapacités des variations qu'il est facile de comprendre ; mais des différences qui partent de zéro pour aller à cent pour cent peuvent difficilement être le résultat d'examens indépendants, d'opinions impartiales communiqués dans le but d'aider la justice.

Il est sûr que la Commission des accidents du travail, en vous accordant des revenus qu'elle a enlevés aux avocats, vous exempte de ces exhibitions déconcertantes où deux, quatre médecins venaient se contredire carrément et d'où ni la médecine, ni la profession médicale, ne sortaient bien glorieuses.

Si le médecin appelé à témoigner comme expert ne perd jamais de vue qu'il est l'expert de la cour et non celui du demandeur ou du défendeur, de la Couronne ou de la défense, il désappointera peut-être son client, mais il aidera véritablement la justice, et c'est en somme pour cela qu'il est témoin.

Lorsque j'ai commencé à solliciter devant les cours criminelles, le département du procureur général avait, dans la Province, un expert médico-légal dont l'autorité était indiscutable et indiscutée, le docteur Derome. Dans toutes les causes où j'occupais pour la défense et où j'avais besoin du témoignage d'un médecin expert pour étayer ma

prétention, si la Couronne requérait les services du docteur Derome pour faire sa preuve je ne me préoccupais aucunement d'avoir un expert de la défense. Je demandais au docteur Derome de témoigner comme témoin de la défense et je savais que le bon docteur ne cacherait rien de la vérité scientifique, même si elle devait, par son témoignage, ébranler le bien-fondé de l'accusation.

Le médecin que les deux parties interrogent avec une égale confiance a une juste conception de son rôle et il apporte à l'administration de la justice une collaboration précieuse. Celui qui s'identifie aux intérêts de son client lui rend un mauvais service et assume la lourde responsabilité d'une injustice.

De ce que le médecin expert est l'aviseur technique de la cour, il ne s'ensuit pas qu'il lui appartienne de décider la cause aux lieu et place du juge. Ce dernier n'est d'ailleurs pas tenu de suivre son opinion. Aussi est-il dangereux, et pour le témoin et pour la partie qu'il veut favoriser, de sortir du champ bien déterminé de ses constatations ou du domaine médical pour suggérer une décision judiciaire dans un sens plutôt que dans l'autre. Le médecin ne doit jamais plaider la cause d'un client. L'avocat de ce dernier est là pour cela, quelles que soient ses faiblesses. Le médecin qui discute avec un avocat, qui laisse voir son *animus* ou ses sympathies est un mauvais témoin dont le témoignage est déprécié d'autant. Il est possible que l'avocat de la partie adverse tente de vous faire sortir du champ médical pour vous entraîner dans celui de la loi, où vous serez moins à l'aise mais où évidemment il évoluera avec plus de facilité.

Cette impartialité qui doit caractériser les conclusions que le médecin tire doit apparaître dans le ton de la voix, l'attitude qu'il prend, le sang-froid qu'il garde. C'est durant la transquestion de l'avocat de la partie adverse que le témoin doit faire appel à toutes ses ressources de patience, de courtoisie, de réserve. Je sais les difficultés inévitables que soulève pour vous un interrogatoire portant sur des questions scientifiques, dirigé par quelqu'un qui ne connaît rien à cette science ou à cet art. Restez tout de même dans votre rôle. Gardez une sérénité souriante ; pratiquez les vertus de douceur et de patience. La ligne de démarcation entre le domaine médical et le domaine légal est parfois difficile à tracer. Vous témoignez de la responsabilité au

point de vue médical. L'avocat tentera de vous faire donner une opinion qui regarde la responsabilité légale.

Il faut ajouter que nos lois criminelles sont aujourd'hui bien désuètes en regard des progrès réalisés par la science médicale. La notion de la responsabilité mentale devant la loi est, dans mon humble opinion, irréconciliable avec la vérité scientifique telle qu'on la connaît aujourd'hui. Notre droit criminel reconnaît les déficiences de l'intelligence ; il ignore celles de la volonté. Notre droit criminel ne reconnaît pas l'impulsion irrésistible, les tares physiques et mentales qui, sans effacer totalement le sens de la responsabilité, l'atténuent à des degrés divers mais dont, en justice, il faudrait tenir compte.

Cette nécessité de mettre sur ce point notre droit criminel à date fait depuis quelque temps l'objet de conférences importantes, où avocats criminalistes et experts en médecine légale tentent de réaliser les changements qui s'imposent. La Conférence des commissaires pour l'uniformité des lois au Canada, que j'ai l'honneur de présider, dans sa section de droit criminel, travaille depuis plus de trois ans sur cette épineuse question. Il n'en reste pas moins vrai que si vous êtes appelé à témoigner comme expert de la responsabilité mentale d'un accusé, c'est la conception scientifique de la responsabilité qui doit faire l'objet de votre témoignage. Vous laisserez aux avocats et au juge la tâche redoutable de réconcilier avec celle que vous aurez donnée la notion strictement légale de la responsabilité.

On ne vous interroge pas pour éclairer la cour sur le droit. Elle est présumée le connaître et c'est bien souvent le cas de dire qu'il ne s'agit que d'une simple présomption.

Vous êtes invité à éclairer la cour sur l'aspect scientifique, technique du problème. Il ne faudrait donc pas oublier que votre devoir est de produire de la lumière et non de la confusion. Je touche ici à un point un peu délicat et je veux le faire avec toute la prudence possible. Il me semble important que le médecin parle une langue que les avocats, ou au moins le juge comprendra. Je sais fort bien que la médecine parle un langage qui ne peut pas être celui des profanes. A défaut de panacée efficace, vous avez donné aux maux dont nous souffrons des noms assez bizarres dont les racines grecques ou latines sont d'ordinaire

faciles à trouver et dont vous vous servez entre vous avec élégance et facilité. Ces noms-là demeurent bien mystérieux pour les profanes. Il ne faut pas oublier qu'on vous demande en quelque sorte de vulgariser votre science, de la rendre accessible à des gens qui en ignorent et l'essence et l'expression. La boîte aux témoins n'est pas une chaire de la Faculté de médecine et si la cour comprenait sans difficulté votre jargon scientifique, elle pourrait peut-être se passer de vos services.

Je me rends bien compte qu'il peut être extrêmement difficile d'exprimer dans le langage courant, avec des mots de tous les jours, les constatations scientifiques que vous avez faites. C'est en maîtrisant cette difficulté que l'expert savant devient réellement un bon expert. J'ai entendu dans certaines causes de grands médecins, des savants de haute renommée rendre des témoignages absolument nuls, parce que personne n'y comprenait rien. J'ai vu, d'autre part, des médecins modestes, dont la culture médicale était peut-être assez élémentaire, fournir à la cour des conclusions scientifiques qui provoquaient une conviction irrésistible.

Je vous ai dit, il y a un instant, la lourde responsabilité qui vous oblige à dire, indépendamment de toutes les contingences, la vérité scientifique telle que vous la connaissez. Me permettez-vous d'ajouter ce conseil? Préparez-vous avec soin à la défendre cette vérité, même sur le terrain de la science. Je sais que vous serez contre-interrogé par un profane qui est censé ne rien connaître de ce dont vous parlez, qui vous ébahira sûrement par l'impropriété des termes qu'il emploiera. Cependant, attendez-vous à une soutenance qui peut devenir sérieuse. L'avocat, laissé à ses seuls moyens, n'est évidemment pas dangereux pour vous ; mais il est toujours possible qu'un de vos confrères charitables l'ait documenté, instruit, préparé, armé de textes et de doctrines, de façon à ce que vos affirmations, lancées peut-être un peu trop à la légère, risquent d'être sérieusement ébranlées.

Je ne vous cache pas que l'avocat qui entreprend une discussion avec un médecin sur une question médicale court un risque très grand. Je connais cependant des occasions où certains de vos confrères ne sont pas sortis complètement indemnes de ces duels. Ajoutons que ces débats sont plus spectaculaires que pratiques ; ils aident rarement la

vérité et la justice, mais ils sont la conséquence d'un système de procédure qui, à mon sens, est mauvais dans son principe et dans son fonctionnement.

Avant de revenir sur ce point, par lequel je veux terminer ces remarques déjà trop longues, il n'est peut-être pas inutile de préciser devant vous une question légale que tout médecin appelé comme témoin doit connaître : le secret professionnel.

Dans le droit de la province de Québec, le secret professionnel est reconnu par le paragraphe 2 de l'article 60 de la Loi des médecins et chirurgiens. Je cite : « Un médecin ne peut être contraint de déclarer ce qui lui a été révélé à raison de son caractère professionnel. » Hors cette disposition, aucun texte de nos lois ne consacre le secret médical. Chez nous le secret médical existe dans les conditions déterminées par la Loi des médecins et chirurgiens et pas ailleurs. C'est beaucoup plus que l'objection morale de l'opinion anglaise ; c'est beaucoup moins que le secret absolu de l'école française.

A la simple lecture de l'article 60, le caractère social et l'inviolabilité absolue du secret disparaissent. Le médecin peut parler. On ne peut l'y contraindre, voilà tout. Ce n'est donc pas l'intérêt de la société qui détermine le silence du médecin, à moins qu'on suppose que le médecin est l'arbitre souverain en ce qui concerne l'ordre public, ce qu'il est impossible de faire malgré toute la considération qu'on vous porte.

Si, au regard du législateur, l'ordre public était ici en jeu, le médecin qui révèle un secret devrait pouvoir être puni ; sous nos lois, il n'encourt aucune pénalité ; il ne commet aucun délit.

Le secret médical, chez nous, n'est donc pas absolu. Il est relatif. De qui est-il la propriété ? Il devrait appartenir au patient ; et celui-ci pourrait donc délier le médecin. Ce serait logique.

Cependant il faut dire que, d'après le texte de votre loi, il semble que le médecin soit maître du secret. En effet, il ne peut être contraint de parler ; mais il est libre de parler s'il le veut. Et, sauf s'il peut encore être relevé du secret, on arrive à cette étrange solution que le médecin peut se taire, quand même son patient voudrait qu'il parle ; et que d'autre part il peut parler, quand même son patient voudrait qu'il se taise.

Le secret médical tel que reconnu par nos législateurs et par la jurisprudence apparaît donc d'abord comme une sorte de prérogative du médecin. Cependant, il faut dire que le patient reste dans une certaine mesure maître du secret, en ce sens qu'il peut, en déliant le médecin, faire sortir du domaine confidentiel le fait sur lequel il désire que le médecin témoigne. Car, comme le secret de l'aviseur religieux ou légal établi par l'article 332 du Code de procédure civile, celui du médecin a pour raison première le caractère confidentiel du fait révélé.

Comme les deux autres, l'aviseur médical doit respecter les confidences secrètes qu'il reçoit et il a le droit de régler sa conduite à cet égard sur les inspirations de sa conscience, sans que les tribunaux puissent lui arracher ces secrets s'il croit devoir les garder. Mais il ne s'ensuit pas que, sous prétexte d'écouter les dictées de sa conscience, il soit justifiable de cacher ce qui ne saurait être classé parmi les faits révélés sous le sceau de la confiance. C'est ainsi qu'on a dû ordonner à un médecin de déclarer les noms de ses clients, ses débiteurs, parce que ces noms ne tombaient pas sous le sceau du secret.

Le secret médical dûment invoqué doit être sauvegardé dans la mesure où il a été acquis sous le sceau de la confiance. En d'autres termes, le secret couvre ce que le médecin n'a connu qu'à raison de son caractère professionnel et qui, par là même, se trouve confidentiel.

Cette mesure du secret médical dépend de circonstances diverses que le médecin et le tribunal sont, chacun pour leur part, appelés à apprécier. Il appartient au tribunal de prononcer sur la nature des révélations qui doivent être tenues pour confidentielles et de déterminer le cadre du secret médical. D'autre part, le médecin juge, suivant les dictées de sa conscience, ce qui doit entrer dans le cadre ainsi défini. A plus forte raison appartient-il au tribunal, non au médecin, de dire, dans chaque espèce, d'après les circonstances et les faits déjà connus, s'il y a lieu pour le témoin d'invoquer le secret médical, et il peut rejeter son objection par exemple s'il n'est pas médecin ou si ce n'est nullement dans l'exercice de sa profession qu'il a appris ce qu'on lui demande, ou si le témoin a été relevé du secret.

Car un secret dont celui qui l'a reçu est relevé n'est plus sous le sceau de la confiance. Ce n'est plus un secret. Et la personne qui

a confié une chose en secret à une autre peut relever celle-ci de l'obligation de taire cette chose. En ce sens du moins, le patient est aussi le maître du secret médical ; car, dans notre système, le caractère d'ordre social étant écarté, il faut bien que le secret médical soit, au point de vue des deux parties intéressées, le résultat d'un contrat et que l'un des contractants puisse être délié de son obligation par l'autre. Si, donc, le médecin est relevé du secret par le patient, il n'y a plus rien de confidentiel et le médecin peut être contraint de parler. (Mutual Life Insurance Company of New York *vs* Dame Jeannotte, 59 B.R., 578.)

Rappelons, en terminant ce résumé de la doctrine et de la jurisprudence sur cette question, qu'à tout événement c'est le médecin seul qui peut refuser de répondre et que personne ne peut l'empêcher de parler s'il croit devoir le faire.

J'ai indiqué quelques-uns des écueils que rencontre le médecin devant la cour. J'ai tenté de souligner les qualités qu'il doit avoir, le rôle éminemment important qu'il joue et dont il doit garder une conception claire. Il n'en reste pas moins vrai que notre système de procédure, en matière criminelle surtout, puisque notre Code de procédure civile au chapitre de l'expertise écarte les erreurs dont je veux parler, — il n'en reste pas moins vrai que notre système de procédure est sur ce point radicalement faux.

L'expert témoigne pour apporter au tribunal l'assistance de ses connaissances techniques ou scientifiques sur un point particulier que le juge ou les jurés sont présumés ne pas connaître. On permet à un psychiatre de donner son opinion, parce que le président du tribunal et les membres du jury ne connaissent rien en psychiatrie. Or, sur ce point scientifique qu'il s'agit de régler, la Couronne fait entendre deux ou trois médecins experts. Sur la même question, la défense en assigne un nombre égal. Trois aliénistes renommés d'expérience appelés par la Couronne pour éclairer juge et jurés viendront dire que l'accusé est sain d'esprit. Trois psychiatres de grande renommée, retenus par la défense, viendront jurer qu'il est aliéné. Deux opinions contraires ; deux théories savantes seront opposées l'une à l'autre. Qui va décider entre ces deux écoles, entre ces deux groupes de savants ? L'ignorant : le juge ou le jury que les experts avaient mission d'éclairer. Il s'ensuit

que c'est, devant la cour, le plus incompetent qui décidera d'une question où il est essentiel de prouver sa compétence. Il s'ensuit que, dans bien des procès, après avoir entendu des experts de part et d'autre, on est encore plus confus et moins avancé. L'audition de ces témoignages contradictoires, de ces duels scientifiques déroutent la justice au lieu de l'éclairer.

Bien d'autres systèmes ont été suggérés. L'un d'eux mérite une attention particulière. Le Code criminel pourrait déterminer que si, dans une cause, se soulève une question d'un ordre scientifique quelconque, question de médecine, de génie civil, de ballistique, d'empreintes digitales, d'architecture, on devra en tout premier lieu situer la question, la poser complètement dans une rédaction claire et définitive. Cette question ainsi rédigée contradictoirement sera alors placée devant trois experts dont l'un sera choisi par la Couronne, le deuxième par la défense et le troisième par les deux premiers et, à défaut d'entente, par le juge. Ces trois experts auront le devoir d'étudier la question avec tous les éléments que la cause peut apporter ; ils feront ce travail hors de cour, dans des conditions favorables à une étude scientifique sérieuse ; ils rédigeront un rapport, une réponse, unanime ou majoritaire, et cette réponse, ce rapport, décidera le point technique ou scientifique soulevé. La loi pourrait déterminer que ces experts seront choisis sur des listes d'hommes de science qualifiés qui seront dressées par le lieutenant-gouverneur en conseil, de concert avec les universités et les organisations professionnelles. De cette façon, les hommes de science décideront les questions scientifiques ; les hommes de loi les questions légales.

Nous éviterions là bien des écueils qu'en passant nous avons soulignés. Sans doute, bien des précautions devront être prises pour assurer la compétence de ces experts, leur parfaite indépendance, pour restreindre leur travail et leur juridiction au seul domaine technique et scientifique. Il serait important d'étudier l'opportunité d'organiser un appel de leur décision, avant que cette dernière lie le tribunal. Il faudrait probablement également écarter de cette procédure nouvelle tout ce qui serait de nature à restreindre la juridiction de la cour ou des jurés sur les questions de fait dont ils sont maîtres, de même qu'il serait nécessaire de protéger le droit inviolable et absolu de l'accusé à une défense complète.

Ce système qui fonctionne ailleurs de façon satisfaisante est actuellement soumis à l'étude très sérieuse des associations de juristes du Canada. Il mérite d'être considéré par les associations médicales canadiennes.

Messieurs, je m'excuse de vous avoir parlé aussi longtemps. Je ne vous souhaite pas d'être souvent appelés comme témoins experts. Lorsque les circonstances vous obligeront à l'être, je sais à l'avance que vous serez des témoins compétents, impartiaux, clairs et véridiques. Je me permets, en terminant, un dernier conseil : Appliquez-vous à dire la vérité, rien que la vérité ; dites-là toute ; dites-là bien. Ne vous inquiétez pas, les avocats diront le reste.

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU MÉTABOLISME DE LA CRÉATINE

par

Fernand MARTEL, D.Sc.

*Assistant au Département de biochimie,
Faculté de médecine, université Laval.*

A. — INTRODUCTION GÉNÉRALE

a) *Notions actuelles sur la créatine :*

La créatine, ou acide méthyl-guanidino-acétique, se rencontre dans presque tous les tissus animaux. Sa concentration est surtout élevée dans le muscle strié, le muscle cardiaque, le testicule, le foie, le rein et le cerveau. C'est le constituant azoté non-protéique le plus important du muscle. Le sang en contient à un taux généralement faible, et on n'en retrouve pas dans l'urine de la plupart des adultes normaux.

Cette distribution particulière de la créatine, de même que son absence de l'urine normale, ont permis d'établir que cette substance

Nous désirons exprimer notre profonde reconnaissance aux dirigeants de la Compagnie Ciba, de Montréal, qui, par des subventions généreuses au cours de 1948 et de 1949, ont permis la réalisation de la plus grande partie de ce travail.

Nous remercions également l'Office provincial des Recherches scientifiques qui, en 1949, par l'entremise du ministère de l'Industrie et du Commerce et du ministère du Bien-Être social et de la Jeunesse, nous accordait un octroi destiné à favoriser les recherches sur le métabolisme de l'hexahomosérine.

n'est pas seulement un produit de déchet, mais qu'elle joue un rôle utile dans le muscle (82, p. 897).

La découverte, par Chanutin et Beard (24), qu'on ne retrouve dans les excréta qu'une faible partie de la créatine administrée à un animal, ajoute davantage à cette hypothèse.

Depuis les travaux de Fiske et Subbarow, en 1929 (35), on sait que la créatine existe dans le muscle sous forme de phosphocréatine et que, comme telle, elle peut participer aux réactions de phosphorylation qui surviennent au cours du métabolisme intermédiaire des glucides. Aussi, a-t-on souvent associé les déséquilibres du métabolisme de la créatine avec certains états pathologiques du tissu musculaire.

A la suite des travaux de Bloch et Schœnheimer (10, 11, 12, 13 et 15), de Borsook et Dubnoff (18) et de du Vigneaud et ses collaborateurs (111), au moyen d'isotopes radioactifs, il est maintenant péremptoirement établi que les précurseurs les plus actifs de la molécule de créatine sont, l'arginine pour le groupement amidique, le glycolle pour le groupement sarcosine, et la méthionine pour le groupement méthyle. Les tissus où peuvent s'opérer sa synthèse sont, selon Borsook et Dubnoff (18, 19 et 20), le foie et le rein.

La créatine est une substance à seuil, ce qui explique que, dans la plupart des urines normales, on n'en retrouve pas du tout, ou qu'en faibles quantités. Cependant, toute mesure susceptible d'influencer la concentration sanguine de la créatine peut avoir des répercussions sur l'excrétion urinaire de cette substance.

Il est assez curieux de remarquer, à ce point de vue, que les essais tentés pour provoquer un excès de créatinurie, par l'administration de créatine, n'ont pas donné les résultats attendus. Alors qu'on pouvait s'attendre que la concentration sanguine en deviendrait anormalement élevée, et qu'il en résulterait une créatinurie accrue, on ne retrouvait, dans l'urine, qu'une faible portion de la créatine administrée. Notons à ce sujet, que la créatine peut subir une destruction partielle au niveau du tube digestif, soit sous l'action de bactéries intestinales, soit sous l'effet d'autres facteurs encore inconnus (82, p. 904).

La concentration de créatine musculaire semble aussi difficile à faire varier par des processus expérimentaux. Bloch et Schœnheimer (11)

ne peuvent accroître l'accumulation de créatine musculaire par administration de créatine isotopique, bien qu'ils constatent que le produit radioactif soit capable de s'incorporer à la créatine musculaire.

Il faut cependant citer les travaux de Chanutin (23, 24 et 25) qui démontrent que l'administration de *quantités importantes* de créatine à des rats et des souris, cause une augmentation rapide de la créatine musculaire qui, après quelques jours, se fixe à un niveau constant et reste à ce taux élevé durant des périodes considérables.

Il semble également difficile d'accentuer la créatinurie, ou d'augmenter la créatine tissulaire en utilisant les précurseurs les plus actifs de la créatine (arginine, glycofolle, ou acide guanidino-acétique). Quand Bloch et Schönheimer (11) administrent du glycofolle, de l'acide guanidino-acétique ou de l'arginine isotopiques à des animaux, ils retrouvent l'azote lourd de ces composés dans la créatine, mais ils ne notent aucun excès de créatine.

Peters et Van Slyke (82, p. 907) infèrent de ces données que ces substances exogènes ne font que se substituer au matériel endogène qui, normalement, participerait à la formation de la créatine. Ils en concluent que *la production globale de la créatine, dans l'organisme, est une chose constante et limitée.*

Il semble bien, malgré tout, que cette conclusion ne s'applique qu'aux conditions expérimentales qui ne dépassent pas les mécanismes physiologiques normaux de l'organisme.

Certains auteurs sont parvenus à provoquer de la créatinurie chez des rats qui consommaient des quantités excessives de viande, laquelle contient de la créatine préformée, et des précurseurs de la créatine (2).

Il faudrait également référer aux nombreux travaux de Beard et ses collaborateurs (8 et 9 : pp. 103-129) et à ceux de Almquist et ses collaborateurs (3), qui rapportent avoir observé une formation tissulaire et une excrétion urinaire accrues de créatine, à la suite de l'administration d'un grand nombre de substances chimiquement apparentées à la créatine.

b) Notions actuelles sur la créatinine :

La créatinine, qui est le produit d'hydrolyse de la créatine, est considérée comme le terme final du métabolisme de cette substance.

En 1905, Folin (36) montrait que, chez l'individu normal, à un régime alimentaire exempt de créatine ou de ses précurseurs, *l'excrétion urinaire de créatinine est constante*, pour chaque période de vingt-quatre heures. De sorte que l'excrétion quotidienne de cette substance, représente une caractéristique individuelle.

On sait maintenant, depuis les travaux de Bloch, Schœnheimer et Rittenberg, au moyen de créatine isotopique (14), et depuis ceux de Borsook et Dubnoff (21), que la créatinine urinaire dérive directement de la créatine endogène et, plus exactement, de la phosphocréatine.

La solution de ce problème, malgré sa simplicité apparente, n'est que relativement récente. Ceci tient au fait qu'à la suite d'administration de créatine, il n'y a pas d'augmentation de la créatinine urinaire, et on ne note qu'une faible élévation de la créatinurie (38 et 88).

On sait de longue date que le rapport entre la concentration de la créatinine urinaire et celle du plasma sanguin est plus grand que celui d'aucune autre substance naturelle connue. Ceci devait suggérer à plusieurs auteurs que la créatinine filtre à travers le glomérule rénal, et *est excrétée sans subir de réabsorption* au niveau des tubules. Le rapport entre la concentration sanguine de la créatinine et son excrétion urinaire par minute représenterait donc une *mesure du taux de filtration glomérulaire*.

Si on administre des doses massives de créatinine par voie orale à l'homme ou à des animaux, la concentration de la créatinine dans le sang et son excrétion urinaire augmentent rapidement. Aussi, assume-t-on généralement que la créatinine est un produit de déchet qui n'est destiné qu'à être éliminé par le rein. Cependant, comme dans le cas de la créatine, on n'a jamais retrouvé *entièrement*, dans l'urine, la créatinine administrée. Soit qu'elle soit détruite partiellement dans l'intestin, ou excrétée dans les fèces, ou encore, qu'elle subisse une transformation réversible en créatine, dans l'organisme.

c) Objet du présent travail :

Nous avons été amenés, au cours de la préparation de cette thèse, à étudier les effets de la toxicité du glyco-colle alimentaire, sur l'excrétion urinaire de la créatine et de la créatinine, de même que sur la concentra-

tion sanguine et musculaire de ces substances. Nous avons cherché à relier ces manifestations aux modifications de l'azote aminé total du plasma sanguin, et à la carence vitaminique, simple ou complexe qui accompagne l'excès de glycoColle dans la ration.

L'exposé de cette étude constitue la *première partie* de notre travail.

Dans la *deuxième partie*, nous avons voulu élucider certains problèmes relatifs au métabolisme de la créatine et de la créatinine en rapport avec la castration et l'administration d'hormone mâle. Nous avons cherché à mettre en lumière, toute relation susceptible d'exister entre l'excrétion urinaire de la créatine et de la créatinine, la concentration sanguine et musculaire de ces substances, et le taux sanguin d'azote aminé total et du glycoColle, chez des rats mâles, castrés, traités ou non traités au propionate de testostérone. L'étude précédente avait en effet démontré l'existence d'un rapport étroit entre le taux du glycoColle sanguin et la créatinurie.

Enfin, dans la *troisième et dernière partie*, nous étudions l'effet, sur l'excrétion des substances créatiniques, de l'hexahomosérine, un acide aminé de synthèse, dont l'administration permet d'élever rapidement et considérablement le taux d'azote aminé du plasma. Ceci devait nous permettre de voir si l'action du glycoColle sur la créatinurie était spécifique ou non.

B. — MODIFICATION DU MÉTABOLISME DE LA CRÉATINE, ET AUTRES CHANGEMENTS BIOCHIMIQUES CHEZ LE RAT INTOXiqué PAR LE GLYCOColle. ROLE DE L'ACIDE FOLIQUE.

a) Introduction :

En 1944, Hier et ses collaborateurs (45) démontraient que l'addition de glycoColle, au taux de 6.0 pour cent, dans la ration du rat provoque un retard de la croissance.

Plus récemment, Pagé et Gingras (78) qui recherchaient la nature des effets toxiques de cet acide chez le rat, arrivaient à cette conclusion préliminaire que, sous l'influence du glycoColle, les besoins du rat en pyridoxine alimentaire sont augmentés ; mais, ils doutaient qu'il existât

une relation étroite entre le glyocolle et la pyridoxine, au cours du métabolisme.

Poussant plus avant leur étude, ces mêmes auteurs (79) émettaient l'hypothèse que le glyocolle supprime ou diminue la synthèse intestinale de certaines vitamines, à l'instar d'agents bactériostatiques bien connus tels que les sulfamidés. De sorte que l'administration de glyocolle peut produire une carence alimentaire par modification de la flore intestinale.

Il était difficile, cependant, de discerner de quelle façon le glyocolle provoque cette carence et même, quelle vitamine en particulier est en cause. Il semblait que dans un cas il se fut agi d'une insuffisance de biotine, mais dans plusieurs autres, une insuffisance d'acide folique paraissait évidente. De toutes façons, les rats intoxiqués cessaient de croître et manifestaient des symptômes extérieurs d'une carence alimentaire quelconque.

Enfin, ces auteurs, partant du fait bien démontré que le glyocolle est un précurseur de la créatine (11), avaient de plus cherché à vérifier si l'apport de glyocolle à la ration modifierait l'excrétion urinaire de la créatine.

Quelques essais préliminaires devaient en effet démontrer qu'un taux élevé de glyocolle alimentaire (10% du régime), *augmentait la créatinurie des sujets en expérience, et que cet effet disparaissait après injection d'acide folique.*

La poursuite de ce problème devait, par la suite, nous être confiée, et nous rapportons, dans cette première partie, les résultats obtenus.

b) Créatinurie et créatininurie chez des rats en inanition partielle, gavés au glyocolle, ou recevant de l'acide folique par voie parentérale :

Les rats intoxiqués au glyocolle étant inanitiés, il importait de savoir si la créatinurie observée dans ces conditions résultait spécifiquement de l'intoxication *par le glyocolle*, ou n'était qu'un effet secondaire à l'inanition. Certains auteurs prétendent en effet que le jeûne *per se* entraîne une créatinurie (9). On pouvait aussi se demander si l'acide folique diminue invariablement la créatinurie, quelle qu'en soit la cause. Enfin, il était intéressant de rechercher quelle influence peuvent exercer

des gavages de quantités appréciables de glyco-colle, seul, plus de glyco-colle avec injection simultanée d'acide folique, sur l'excrétion urinaire de la créatine.

A cette fin, 18 rats, en période de croissance, d'un poids initial moyen de 60 grammes reçurent la ration purifiée suivante : caséine (Smaco), 18 ; sels minéraux, 4 ; huile Mazola, 4 ; cellulose, 2 ; cérélose, 72 parties. Les vitamines y sont ajoutées dans les proportions suivantes, en mg par 100 g de régime : thiamine, 0.4 ; riboflavine, 0.5 ; pyridoxine, 0.5 ; inosite, 10 ; naphtaquinone, 0.1 ; acide nicotinique, 3.0 ; pantothénate de calcium, 3.0 ; choline, 150.

Vingt jours plus tard, dix rats servaient aux déterminations urinaires de contrôle. La créatinurie, dosée selon la méthode originale de Folin (37), s'établissait pour l'ensemble de ces 10 animaux, à 0.45 ± 0.03^1 mg (exprimés en créatinine) pour 100 g de poids corporel, pour vingt-quatre-heures, tandis que la créatinine urinaire était de 3.29 ± 0.09 mg (tableau 1).

Ces mêmes rats reçurent, à la suite de cette première détermination, et durant trois jours consécutifs, une injection quotidienne d'acide folique, au taux de 0.2 mg chacune. Au terme du traitement, les valeurs de créatine et de créatinine étaient semblables aux précédentes, soit 0.47 ± 0.02 et 3.38 ± 0.06 mg respectivement (tableau 1).

Vers le même temps, les huit rats restants dont nous avons restreint la consommation de nourriture pendant sept jours, de façon à prévenir tout gain de poids durant cette période, accusèrent des valeurs d'excrétion urinaire à peu près semblables aux précédents, soit de 0.45 ± 0.03 et de 3.45 ± 0.10 mg, respectivement, pour la créatine et la créatinine (tableau 1).

Si, chez ces mêmes rats, nous maintenons l'inanition deux jours de plus en leur donnant pendant ces deux jours, de l'acide folique (0.2 mg par jour), l'excrétion n'est pas sensiblement modifiée, et s'établit à 0.60 ± 0.08 mg pour la créatine, et à 3.46 ± 0.11 mg pour la créatinine (tableau 1).

1. Écart-type, calculé suivant la formule : $\sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1} \times \frac{1}{\sqrt{n}}}$

Les dix premiers rats reçurent, une seule fois, un mois après les essais initiaux, du glyocolle par gavage, à raison de 400 mg par rat. Leur excrétion urinaire de créatine et de créatinine n'en fut pas modifiée, puisque les taux moyens s'établissaient respectivement à 0.45 ± 0.03 et 3.31 ± 0.06 mg. Ces valeurs sont pour neuf rats, car un des dix mourut au cours des gavages (tableau 1).

Enfin, les gavages furent répétés chez 7 de ces rats, mais ceux-ci recurent, en même temps, 0.02 mg d'acide folique par voie sous-cutanée. De nouveau, l'excrétion des substances créatiniques n'en fut pas affectée (tableau 1).

TABLEAU 1

Excrétion urinaire de créatine et de créatinine à la suite de l'inanition partielle, de gavages au glyocolle et d'administration parentérale d'acide folique.

(Mg créatinine/100 g. poids/24 heures)

	NOMBRE DE RATS	GROUPE « A »		GROUPE « B »	
		Créatinine	Créatine	Créatinine	Créatine
Ration de base seule.	10	3.29 ± 0.09	0.45 ± 0.03
Acide folique depuis trois jours (0.2 mg/jour)	10	3.38 ± 0.06	0.47 ± 0.02
Inanition partielle depuis sept jours.	8	3.45 ± 0.10	0.45 ± 0.03
Inanition partielle depuis neuf jours et A.F. 2 jours.	8	3.46 ± 0.11	0.60 ± 0.08
Gavages au glyocolle (400 mg/rat)	9	3.31 ± 0.03	0.45 ± 0.06
Gavages au glyocolle et aci- de folique (0.1 mg/rat) . . .	7	3.00 ± 0.12	0.57 ± 0.07

Il est donc évident que la créatinurie et la créatininurie restent normales au cours de l'inanition, avec ou sans acide folique, au cours de l'administration d'acide folique, et à la suite de gavages au glyocolle, avec ou sans acide folique.

c) *La créatinurie des rats intoxiqués au glyocolle. Effets de l'acide folique :*

En vue d'étudier les effets de l'intoxication par le glyocolle, sur la créatinurie, deux groupes de 10 rats furent utilisés. Un groupe reçut une ration de base ordinaire, telle que décrite précédemment, et l'autre, une ration contenant 10 pour cent de glyocolle. Trois rats de ce groupe moururent en cours d'expérience et les résultats inscrits au tableau 2, et à la figure 1, ne tiennent pas compte de ces animaux. La durée de l'expérience fut de 50 jours et les gains de poids moyens de deux groupes furent respectivement de 160 et de 67 grammes. L'acide folique (100 microgrammes par jour) fut d'abord administrée aux deux groupes durant trois jours, à partir du 18^e jour chez les rats au glyocolle et du 19^e jour chez les autres.

Les rats au glyocolle enregistrent un gain de poids immédiat et très marqué. En même temps, la créatinurie, qui était plus élevée que chez les témoins retourne à une valeur normale (tableau 2, figure 1). L'acide folique, par contre, n'eut pas d'effet sur la croissance des rats témoins, ni sur la créatinurie (tableau 2).

Quelque dix jours plus tard, les rats au glyocolle faisaient de nouveau plateau et l'excrétion de créatine était considérable. Au 42^e jour, le traitement à l'acide folique fut répété avec cette différence que la consommation d'aliments fut maintenue au même niveau que durant les jours précédents au cours des quatre premiers jours du traitement. Malgré que, dans ces conditions, un regain de croissance était impossible, le taux de créatine urinaire n'en fut pas moins abaissé très sensiblement. Il semble donc que l'effet de l'acide folique sur la créatinurie n'est pas lié uniquement aux phénomènes de croissance ou d'inanition. Au bout de ces quatre jours, les rats furent nourris *ad libitum*, et la reprise de la croissance fut immédiate en même temps que la créatinurie diminuait davantage (tableau 2, figure 1). L'acide

folique ne semble pas avoir eu d'effet significatif sur la créatininurie. Par contre, l'excrétion de créatinine est généralement plus élevée chez les rats au glyocolle, traités ou non traités.

TABLEAU 2

Excrétion de créatine et de créatinine par 100 grammes de poids et par 24 heures.

GROUPE I			GROUPE II		
JOUR	CRÉATININE (mg)	CRÉATINE I (mg)	JOUR	CRÉATININE (mg)	CRÉATINE I ¹ (mg)
16 ^e	3.07±0.03	0.81±0.08	15 ^e	3.45±0.14	1.50±0.19
19 ^e	3.26±0.06	0.59±0.05	18 ^e	3.62±0.04	1.89±0.05
² 22 ^e	3.11±0.09	0.63±0.05	² 21 ^e	3.69±0.09	0.65±0.09
			35 ^e	3.52±0.06	2.34±0.56
			42 ^e	3.56±0.10	2.92±1.17
			² 46 ^e	4.16±0.24	1.31±0.09
			² 50 ^e	3.80±0.10	0.87±0.20

DISCUSSION ET CONCLUSION

Ces résultats, en plus de démontrer les propriétés désintoxicantes de l'acide folique vis-à-vis du glyocolle, indiquent que *la créatinurie consécutive à l'administration du glyocolle peut être corrigée par un supplément d'acide folique*. Il est cependant impossible de discerner le mécanisme en cause, soit que l'acide folique ait pour effet de diminuer *une surproduction de créatine* causée par le glyocolle, ou encore, d'accélérer la destruction de la créatine, dans les tissus, soit que *le seuil rénal de la créatine soit rehaussé sous l'influence de l'acide folique*.

A l'appui de cette seconde hypothèse, il y a lieu de citer les travaux de Pitts (83). Celui-ci a, en effet, démontré qu'il y a rivalité entre le glyocolle et la créatine au cours de la réabsorption tubulaire au niveau du rein : en présence d'un excès de glyocolle dans le sang (réalisé

1. La créatine est exprimée en milligrammes de créatinine.

2. Valeurs obtenues au cours de l'administration d'acide folique.

chez le chien par injection intraveineuse), les capacités de réabsorption du rein pour ces deux composés sont dépassées au détriment de la créatine qui apparaît dans l'urine en plus grande quantité. Il se peut donc que l'acide folique favorise le métabolisme du glyocolle, abaisse le taux sanguin de ce composé, et, *indirectement*, ramène la créatinurie à un niveau normal. Il est clair qu'une étude biochimique du sang et des tissus s'imposait.

d. Changements dans le sang et le muscle au cours de l'intoxication au glyocolle et durant la phase de désintoxication par l'acide folique :

INTRODUCTION

Afin de vérifier si la créatinurie observée précédemment était provoquée par une surproduction de créatine dans les tissus du rat, nous avons déterminé la teneur du muscle (gastrocnémien) en créatine, au moyen de la méthode chimique de Miller et ses collaborateurs (75). Nous avons, de plus, fait le dosage de la créatine et de l'azote aminé du plasma, selon les méthodes respectives de Bonsnes et Taussky (17) et de Frame et ses collaborateurs (39), afin de vérifier si nous pouvions appliquer à nos résultats l'hypothèse de Pitts concernant la réabsorption rénale du glyocolle et de la créatine.

Les critères ordinaires d'une carence en acide folique sont une anémie accompagnée de leucopénie (108). Nous avons donc fait le décompte des globules blancs et rouges, le dosage de l'hémoglobine (30) et mesuré le volume des globules rouges.

PROTOCOLE ET RÉSULTATS

Deux groupes de jeunes rats furent utilisés. Un groupe témoin de 10 rats reçut la ration de base indiquée précédemment, et 20 autres, la ration contenant 10 pour cent de glyocolle. Au bout de 17 jours, les rats au glyocolle étaient déjà intoxiqués à divers degrés et un supplément d'acide folique fut donné aux dix qui semblaient les plus inaniés (en fait, deux de ces dix rats moururent avant que nous puissions terminer tous les dosages). Comme précédemment, l'acide folique s'avérait utile (figure 2).

Douze jours plus tard, les autres rats au glyocolle accusaient des pertes de poids (figure 2) et les trois groupes furent sacrifiés à quelques

jours d'intervalle, mais non sans que nous ayions préalablement déterminé le taux de créatine urinaire. Les résultats sont indiqués au tableau 3.

TABLEAU 3

Changements dans le sang, l'urine et les tissus au cours de l'intoxication au glycolle.

	— GROUPE I — TÉMOINS	— GROUPE II — Glycolle sans acide folique	— GROUPE III — Glycolle plus acide folique
Créatinine urinaire (mg/100 g/24 hres).....	3.37±0.07	3.62±0.08	3.85±0.20
Créatine urinaire (mg/100 g/24 hres).....	0.89±0.18	5.43±0.97	1.84±0.40
Hémoglobine (g/100 ml).....	13.0 ±0.16	15.6 ±0.65	15.1 ±0.23
Globules rouges (millions/mm ³).....	8.24±0.19	8.67±0.21	8.81±0.24
Vol. des globules rouges (%)..	47 ±0.50	43 ±1.20	48 ±1.11
Globules blancs/mm ³	13,540±1,150	12,427±1,630	13,482±890
Créatine du muscle (mg/100 g)	352±8.39	544±19.6	500±26.7
Azote aminé du plasma— (mg/100 ml).....	11.0±0.37	17.0±0.64	12.8±0.87
Créatinine du plasma (mg/100 ml).....	0.66±0.02	0.84±0.11	0.74±0.08
Créatine du plasma (mg/100 ml).....	1.5 ±0.26	1.1 ±0.10	2.9 ±0.41

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS ET CONCLUSIONS

a) Créatines urinaires :

Comme précédemment, il existe une différence hautement significative entre les rats témoins (groupe I) et les rats au glycolle non

traités (groupe II) ($t=4.55$), de même qu'entre ces derniers (groupe II) et les traités (groupe III) ($t=3.42$). Il existe une différence significative mais à un moindre degré entre le premier groupe et le dernier ($t=2.17$). En somme l'administration d'acide folique ramène la créatinurie à un taux à peu près normal.

b) *Créatinines urinaires :*

Le taux de créatinine urinaire est légèrement plus bas chez les témoins que chez les rats au glyco-colle traités ($t=2.3$) ou non traités ($t=2.5$). Les différences sont trop petites pour mériter plus d'attention ici.

c) *Formules sanguines :*

Contrairement à ce que nous avons lieu de penser, les rats présumément carencés en acide folique accusent un taux d'hémoglobine *plus élevé* que celui des témoins ($t=3.88$) et il en est de même des rats traités ($t=7.50$). La différence est très nette et hautement significative. Par contre, le nombre des globules rouges est pratiquement le même dans tous les cas et leur volume est légèrement plus bas chez les rats au glyco-colle, ce qui écarte toute possibilité d'hémoconcentration comme cause de l'hyperhémoglobinémie. Le second critère de la carence en acide folique est également absent, le taux de globules blancs étant le même dans tous les groupes. Ajoutons qu'il est impossible de prédire à partir de ces données, si le traitement préventif à l'acide folique aurait empêché la surproduction d'hémoglobine.

d) *Créatines musculaires :*

Les rats témoins ont un taux de créatine musculaire normal et de beaucoup inférieur à ceux des rats au glyco-colle, traités ($t=5.29$) ou non traités ($t=9.00$). Nous pouvons donc conclure que l'intoxication au glyco-colle, telle qu'elle s'est produite, *provoque une surproduction ou une accumulation de créatine dans les tissus*. Bien que nous n'ayons pas déterminé le poids sec du muscle, l'absence d'hémoconcentration et l'écart considérable entre les témoins et les autres rats excluent toute possibilité de concentration de la créatine par dessiccation partielle du tissu musculaire.

Il n'existe pas de différence significative entre les rats traités ou non traités ($t=1.3$). Toutefois, nous pouvons nous demander si les

rats traités ne sont pas en voie de se débarrasser progressivement de l'excès de créatine du muscle. Chanutin et ses collaborateurs (24) ont en effet démontré que le stockage de créatine dans le muscle, consécutif à l'administration massive de créatine, n'est pas facilement liquidé et que le muscle conserve cette extracréatine longtemps après que le traitement soit suspendu. Il est donc possible, en dépit de la haute teneur du muscle en créatine chez les traités, que l'administration préventive d'acide folique empêche cette surproduction ou cette accumulation de créatine.

e) *Acides aminés et créatine du plasma :*

Le taux des acides aminés du plasma est normal chez les témoins, un peu plus élevé, mais non de façon significative chez les traités ($t=1.904$), et encore plus élevé chez les non traités. Ici, la différence est hautement significative ($t=8.12$). Il existe aussi une différence très significative entre les traités et les non traités ($t=3.89$). *Il semble donc que l'acide folique favorise l'utilisation du glycolle.*

Si nous considérons maintenant le taux sanguin de créatine des divers groupes, nous constatons que les rats traités à l'acide folique ont plus de créatine dans le plasma que les non traités ($t=3.71$) ou les témoins ($t=2.88$). Si nous rapprochons ces données de valeurs obtenues précédemment pour la créatine urinaire, nous obtenons le tableau suivant :

TABLEAU 4

Créatinurie et taux sanguins d'azote aminé et de créatine chez les rats au glycolle.

	II	III
	SANS ACIDE FOLIQUE	AVEC ACIDE FOLIQUE
Créatine urinaire (mg/100g/24 hres).....	5.43	1.84
NH ² -N du plasma (mg/100 ml).....	17.0	12.8
Créatine du plasma (mg/100 ml).....	1.1	2.9

Ces données comparatives semblent appuyer l'hypothèse de Pitts (83) relativement à la concurrence que se font le glycofolle et la créatine au cours de la réabsorption rénale, concurrence qui s'exercerait au détriment de la créatine. En effet, chez les rats non traités, *un taux élevé d'azote aminé dans le sang s'accompagne d'une créatinurie prononcée et d'un taux bas de créatine du plasma*. Chez les rats traités, *l'azote aminé du plasma est plus bas, la créatinurie est beaucoup moindre et le taux de créatine du plasma est élevé*. Il semble bien que le seuil rénal de la créatine s'élève à mesure que la quantité d'azote aminé (présument de glycofolle) dans le plasma s'abaisse.

Il est difficile, pour le moment, d'expliquer pourquoi le taux de créatine du sang est plus élevé chez les rats traités que chez les témoins. Il se peut que l'extraproduction de créatine se poursuive avec une hausse du taux sanguin par suite de l'élévation du seuil rénal, ou plus vraisemblablement, que l'extracréatine accumulée dans le muscle se déverse dans le sang.

En résumé, l'intoxication au glycofolle s'accompagne de créatinurie, d'une hausse de l'azote aminé du plasma et d'une accumulation d'hémoglobine dans les globules rouges et de créatine dans les muscles. Ces deux dernières constatations revêtent un intérêt particulier du fait que le glycofolle est un précurseur à la fois de la créatine (15) et de l'hémoglobine (104, 105, 106, 107, 4 et 72).

e) Changement dans le sang et le muscle chez le rat intoxiqué au glycofolle et chez le rat recevant un traitement préventif à l'acide folique :

Nous avons vu que chez le rat intoxiqué au glycofolle, l'administration subséquente d'acide folique *durant une courte période* provoque la reprise de la croissance et une diminution de la créatinurie et du taux d'azote aminé dans le plasma sanguin. Dans ces conditions, cependant, les taux de créatine musculaire et d'hémoglobine demeurent élevés. Il importait donc de chercher les effets de l'administration préventive d'acide folique. Dans ce but l'acide folique fut incorporé directement au régime à des taux variant entre 0.2 et 3.0 mg par 100 grammes de ration.

1. — CRÉATINE MUSCULAIRE

PREMIÈRE EXPÉRIENCE

Protocole et résultats

Dans une première expérience, 16 rats furent répartis en deux groupes égaux, chacun recevant 12 pour cent de glyocolle dans la ration. Les rates du premier groupe reçurent en plus 0.2 mg d'acide folique par 100 grammes de ration. L'intensité de la créatinurie fut déterminée à trois reprises. Au bout de 47 jours, les rats furent sacrifiés et nous mesurions la teneur du muscle (gastrocnémien) en créatine et en eau. Les résultats sont indiqués au tableau 5.

TABLEAU 5

Gains de poids et créatines de l'urine et du muscle chez le rat recevant du glyocolle avec ou sans acide folique.

(Durée de l'expérience : 47 jours.)

	JOURS	GRUPE I — Glyocolle avec acide folique	JOURS	GRUPE II — Glyocolle sans acide folique
Nombre de rats	8		8
Gains de poids (g)	55		27
Créatinine urinaire — Mg/100 g/24 heures	9 24 36	3.82±0.06 3.72±0.16 3.76±0.12	8 25 37	3.28±0.16 3.47±0.13 3.59±0.13
Créatine urinaire — Mg/100 g/24 heures	9 24 36	2.31±0.57 1.05±0.17 0.85±0.11	8 25 37	1.29±0.16 2.00±0.28 2.50±0.57
Créatine du muscle — Mg/100 g.	46	373±3.31	47	393±15.3
Créatinine du muscle — Mg/100 g.	..	7.1		8.0
Pourcentage d'eau du muscle	75.2		74.7

Discussion et conclusion

Comme au cours des expériences déjà décrites, l'on note que sauf au tout début, l'acide folique a pour effet de diminuer l'excrétion de créatine. Par ailleurs, les résultats sont désappointants : la croissance n'est que légèrement améliorée par l'addition d'acide folique au régime et il n'existe pas de différence appréciable entre les deux groupes en ce qui concerne la créatine du muscle ($t=1.28$). En fait, il s'agit probablement de taux normaux dans les deux cas.

Le taux de croissance peu satisfaisant des rats recevant de l'acide folique peut être dû au fait que le niveau de cette vitamine dans le régime n'était pas assez élevé, bien qu'il dépasse les exigences endogènes normales du rat (5), ou qu'il existait une carence en un autre facteur. Par contre, le taux normal de créatine musculaire ne peut être attribué qu'à la présence dans l'organisme d'un facteur vitaminique qui prévient l'accumulation de créatine. Ces résultats négatifs portent à croire que l'administration de glyocolle provoque *une carence vitaminique plus ou moins complexe* d'une expérience à l'autre.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE

Protocole et résultats

L'expérience fut reprise par la suite en utilisant 4 groupes de 12 rats répartis comme suit :

- Groupe I. — Ration de base, sans glyocolle ;
- Groupe II. — 10% de glyocolle, sans acide folique ;
- Groupe III. — 10% de glyocolle, et 2.0 mg. d'acide folique par 100 grammes de ration ;
- Groupe IV. — 10% de glyocolle et 1% de foie (fraction « L »).

Au bout de 26 jours, les gains de poids moyens des quatre groupes s'établissaient respectivement à 86, 31, 54 et 68 grammes. Les taux de créatine du muscle au terme de l'expérience sont indiqués au tableau 6.

Discussion et conclusion

Ces résultats indiquent hors de tout doute que lorsque le cours de l'intoxication est tel qu'il aboutisse chez les rats non traités à une accumu-

lation de créatine dans le muscle, on peut prévenir une telle évolution par l'addition au régime de foie, ou d'acide folique au taux de 2.0 mg par 100 grammes de ration.

Si nous retournons en arrière, nous pouvons maintenant conclure que le taux élevé de créatine dans le plasma des rats ayant reçu de l'acide folique *après l'intoxication* est très probablement causé par le déversement dans le sang de l'extracréatine *déjà accumulée dans le muscle et non par une surproduction persistante de créatine.*

Le taux de libération de cette créatine dépasse apparemment les taux de dégradation et d'élimination de cette substance, ce qui aboutit à une hypercréatinémie.

TABLEAU 6

Taux de créatine musculaire

	CRÉATINE — (Mg/100g)	CRÉATINE — Valeur de « t » comparativement au groupe II	CRÉATININE — (Mg/100 g)
Groupe I (témoins).....	395±5.79	4.82	10.2±0.65
Groupe II (glycocolle).....	480±16.6	11.5±1.03
Groupe III (glycocolle et acide folique).....	410±5.26	4.02	12.3±1.13
Groupe IV (glycocolle et foie).	383±5.67	5.53	8.12±0.77

2. — HÉMOGLOBINE

Protocole et résultats

Trois groupes de rats furent utilisés. Le groupe I (7 rats) était soumis à la ration de base ordinaire : le groupe II (12 rats) recevait 10% de glycocolle dans son régime, sans acide folique ; et le groupe III (12 rats) le même régime additionné de 3.0 mg. d'acide folique par 100

grammes de ration. Le taux d'hémoglobine fut déterminé au début et au terme de l'expérience (30 jours). Des dosages de créatine urinaire furent effectués vers le même temps. Les résultats sont indiqués au tableau 7.

TABLEAU 7

Hémoglobine et créatinurie chez des rats recevant du glycolle avec et sans acide folique.

(Durée de l'expérience : 30 jours.)

	— GROUPE I — TÉMOINS	— GROUPE II — Glycolle sans acide folique	— GROUPE III — Glycolle avec acide folique
Poids initial moyen — (g)	139	141	141
Gains de poids — (g)	85	27	61
Hémoglobine — (g/100 ml)			
8 ^e jour	13.3±0.42	13.6±0.16	13.3±0.36
30 ^e jour	15.2±0.27	16.7±0.26	14.9±0.33
« t »	4.01	4.16
Volume des globules rouges — (%)	47±1.00	50±0.96	45±1.02
Créatinine de l'urine — Mg/100 g/24 heures	2.85±0.12	2.91±0.06	2.95±0.13
Créatine de l'urine — Mg/100 g/24 heures	0.82±0.10	2.19±0.61	0.81±0.08
« t »	2.21	2.24

Discussion et conclusion

Nous retrouvons ici chez les rats non traités l'élévation du taux de l'hémoglobine déjà observée et, de nouveau sans une hémococoncentration suffisante pour expliquer le phénomène. De plus, à la suite de l'administration simultanée d'acide folique et de glycolle, le taux de l'hémo-

globine demeure normal. Le cas est donc analogue à celui de la créatine musculaire en ce sens que les symptômes de l'intoxication *n'apparaissent pas chez le rat recevant des doses préventives d'acide folique* mais persistent après un traitement de courte durée.

f) *Discussion et conclusions générales :*

a) *Mode d'action de l'acide folique :*

Il ne fait pas de doute que l'acide folique s'est révélé d'une utilité particulière dans le traitement ou la prévention de l'intoxication par le glyocolle. Peut-on prétendre qu'il s'agit d'un effet immédiat, c'est-à-dire que les rats étaient carencés en acide folique? Il est gênant de l'affirmer lorsque les symptômes typiques d'une insuffisance d'acide folique font défaut. On ne retrouve pas l'anémie qui accompagne le plus souvent la carence en acide folique, mais bien au contraire, une hyperhémoglobinémie. De même, le critère par excellence d'un manque d'acide folique, la *leucopénie*, est totalement inapplicable. Nous sommes donc portés à croire que l'acide folique *donné en excès* favorise la synthèse d'une autre vitamine non encore identifiée. Ceci semble d'autant plus probable qu'en aucun cas l'acide folique n'a assuré une croissance comparable à celle des témoins. Ajoutons enfin que Ruemager et ses collaborateurs ont rapporté tout récemment (94) que l'administration de sulfamidés chez le chien crée une triple carence : en acide nicotinique, en acide folique et en un autre facteur qui serait la vitamine B₁₂ ou anti-anémie pernicieuse. Si le glyocolle exerce, lui aussi une action bactériostatique, il est probable que la carence qui en résulte soit également complexe.

b) *Azote aminé du plasma :*

La teneur élevée d'azote aminé du plasma chez les rats intoxiqués au glyocolle (tableau 3) laisse croire qu'il se produit une accumulation de glyocolle dans le sang de ces animaux et, partant, dans les tissus.

c) *Créatinurie :*

Comme nous l'avons indiqué, la créatinurie observée chez les rats intoxiqués est, *en partie*, sous la dépendance du seuil rénal, celui-ci se trouvant modifié par l'excès de glyocolle du filtrat glomérulaire. La

créatinurie peut être également causée, *pour une part*, par une surproduction et un catabolisme imparfait de la créatine dans l'organisme, comme en témoignent les taux élevés de créatine dans le muscle. Ce qui importe le plus, à notre point de vue, c'est le rapport inverse qui semble exister entre la créatinurie et le taux d'azote aminé sanguin.

d) Stimulation (?) de la synthèse de créatine et d'hémoglobine sous l'effet du glyocolle :

Les précurseurs de la créatine sont le glyocolle, l'arginine et la méthionine (15). Au cours de nos expériences, il s'est produit une élévation non équivoque du taux de créatine des muscles et il se peut que chez des animaux souffrant d'une carence alimentaire, le taux de synthèse de la créatine devienne désordonné en présence d'un excès de glyocolle dans les cellules.

Nous sommes incapables d'expliquer la cause de l'hyperhémoglobinémie observée et nous devons nous contenter de souligner qu'il existe une certaine analogie avec le cas de la créatine, le glyocolle étant également un précurseur de l'hémoglobine.

e) Indépendance des taux de créatine et de créatinine urinaires :

De l'examen des variations de la teneur de l'urine en créatine et en créatinine de divers groupes de rats, se dégagent deux faits : premièrement, le taux de créatinine est relativement constant et indépendant du taux de créatine ; deuxièmement, l'excrétion de créatine est aussi élevée et souvent plus élevée chez les rats recevant du glyocolle que chez les témoins.

Ces observations sont de nature à écarter l'hypothèse d'une dystrophie musculaire consécutive à l'administration de glyocolle, car chez les dystrophiques, la créatinurie s'accompagne habituellement d'une baisse plus ou moins proportionnelle de la créatinurie (82, p. 920). Par contre, nos résultats se rapprochent beaucoup plus de ce que d'autres auteurs ont observé à la suite de l'administration prolongée de créatine, et de ses précurseurs immédiats, soit une augmentation immédiate de la créatinurie *et, à la longue*, une excrétion plus considérable de créatinine (9). Ces similarités militent en faveur d'une surproduction de créatine lorsque l'administration de glyocolle s'accompagne d'une carence en un facteur alimentaire particulier (mais non encore identifié).

CONCLUSIONS

L'intoxication par le glyocolle est caractérisée par l'arrêt de la croissance, une augmentation de la créatinurie, une élévation du taux de créatine du muscle, d'hémoglobine dans le sang et d'azote aminé dans le plasma. Le nombre de globules rouges et blancs n'est pas affecté non plus que le volume des globules rouges. La créatinine urinaire demeure normale ou est légèrement plus élevée chez les rats intoxiqués.

La créatinurie observée au cours de l'intoxication est en partie causée par un abaissement du seuil rénal de la créatine sous l'effet de l'élévation du taux d'azote aminé du plasma.

L'acide folique peut généralement prévenir les symptômes d'intoxication ou les faire disparaître. Cependant, les rats intoxiqués ne manifestent aucun des symptômes typiques de la carence en acide folique, soit une leucopénie accompagnée d'anémie.

L'intoxication au glyocolle semble causée par une carence en un facteur alimentaire non identifié ; cette carence est peut-être provoquée par une inhibition de la synthèse intestinale de ce facteur ou encore par une utilisation excessive sous l'influence du glyocolle.

C. — ÉTUDE DE LA CRÉATINURIE DE CASTRATION. PROPRIÉTÉS MÉTABOLIQUES DU PROPIONATE DE TESTOSTÉRONE.
INFLUENCE DU RÉGIME ALIMENTAIRE.

a) *Revue des travaux antérieurs :*

1. *Les effets métaboliques de la castration :*

L'histoire et la clinique nous ont habitués à reconnaître que la castration peut donner lieu aussi bien à des eunuques de type gras qu'à des eunuques de type maigre (96, 102 et 64).

Cette particularité est commune à plusieurs espèces animales, puisque Korenchevsky, en 1925, analysant les travaux expérimentaux de ses prédécesseurs, et les confrontant avec les siens (64), constate que l'ablation des glandes sexuelles, chez le chien et le lapin, est suivie d'un gain de poids et d'une accumulation de graisse dans 60 pour cent des cas.

La fréquence du phénomène est même suffisante pour lui suggérer que la castration affecte certaines fonctions essentielles à l'équilibre normal de l'organisme.

Ses études sur le métabolisme de l'azote et celui des échanges respiratoires, chez des chiens et des lapins castrés, lui semblent confirmer son hypothèse.

Chez des chiens gras par suite de la castration, l'excrétion urinaire d'azote est considérablement réduite. Lorsque l'opération résulte en un chien maigre, l'effet est moins marqué, ou même n'apparaît pas du tout.

Comme les bilans d'azote sont positifs dans les cas où l'élimination de cette substance est réduite, l'auteur en attribue la cause à un ralentissement du métabolisme protéique. Les échanges respiratoires indiquent également un ralentissement du métabolisme général.

De ces faits, Korenchevsky conclut que, chez les castrés et les eunuques gras, le gain de poids corporel est dû, non seulement à une accumulation de graisses, mais aussi à une *plus forte rétention de protéines*.

Il existerait dans les glandes sexuelles, des hormones spécifiques capables d'influencer certaines fonctions métaboliques.

Korenchevsky n'arrive cependant pas à démontrer, par des injections d'émulsions testiculaires, le rôle que les glandes mâles peuvent jouer en l'occurrence (65). Une émulsion de testicule provoque, chez des lapins castrés, le même effet qu'une émulsion de rein administrée à titre de contrôle, soit une réduction du métabolisme azoté.

L'auteur explique que le testicule peut contenir plusieurs principes à actions antagonistes ou, encore, que la castration provoque des modifications secondaires dans d'autres glandes à sécrétion interne, d'où résulteraient les effets contradictoires obtenus (66, 67 et 68).

Dans une étude ultérieure, le même auteur en arrive à faire la part des différentes cellules sécrétrices du testicule (69 et 70). Employant les techniques de la castration et de la cryptorchidie, il peut déterminer que ce sont les cellules séminifères du testicule qui sécrètent les hormones capables d'influencer le métabolisme.

En 1934, Korenchevsky et Dennison (71), poussant plus avant cette étude, rapportent que, chez le rat, la castration produit les change-

ments suivants : une atrophie marquée des organes sexuels accessoires (prostate, vésicules séminales et pénis) ; une atrophie légère de la thyroïde ; un retard dans l'involution du thymus et une hypertrophie des surrénales et de l'hypophyse. De plus, la plupart des animaux manifestent une déposition accrue de graisses et un taux de croissance d'une intensité variable.

Les travaux de Korenchevsky ont eu pour mérite de susciter de nombreuses recherches sur le problème des effets de la castration.

Les données expérimentales accumulées depuis, infirment cependant plusieurs de ses conclusions.

Sandberg, Perla et Holly, en 1939 (97), loin de trouver que la castration cause une rétention d'éléments favorables à la croissance, constatent que les jeunes rats castrés ont une excrétion rénale accrue d'azote, de soufre, de chlorure, de sodium et de potassium. Non seulement le métabolisme protéique serait-il lésé par la castration, mais, aussi celui des électrolytes mentionnés. De sorte que les animaux castrés au cours de la croissance, au lieu de manifester un gain de poids normal ou supérieur, auraient une croissance ralentie par la perte d'éléments essentiels à l'élaboration de leurs tissus.

Moore, en 1922 (76), affirme que la castration produit des animaux au corps court, de poids inférieur à des normaux. Et en 1928, Gertrude van Wagenen (110) observe que des rats castrés ont un poids corporel réduit. Les travaux de Holt, Keeton et Vennesland, en 1936 (46), conduisent à une conclusion identique, de même que ceux de Pomerat et ses collaborateurs (85).

Rubinstein et ses collaborateurs ont définitivement établi que la castration ralentit le croissance chez le rat (90, 91, 92 et 93). Ils ont même employé cet effet comme base de comparaison à l'étude d'injections hormonales chez des animaux normaux et castrés. Ils ont subséquemment démontré que l'administration d'hormone mâle (en l'occurrence, la propionate de testostérone), prévient efficacement tout retard dans le gain de poids.

Ces auteurs sont d'avis que la stimulation de croissance sous l'effet de la testostérone constitue une propriété inhérente à cette hormone ;

que celle-ci provoquerait non seulement le développement des organes sexuels accessoires, mais aussi, celui d'autres tissus somatiques.

Plus récemment, Grollman, dans *Essentials of Endocrinology* (43), résume ainsi nos notions actuelles sur le sujet : « Postpubertal castration results in atrophy and regression of the accessory sex organs including the seminal vesicles, prostate and preputial glands as well as of the secondary sex characters. There are also modifications in body growth, the muscles being less well developed with a greater deposition of fat within them. The bones are longer and more fragile. The basal metabolic rate, however, is not altered, if one takes into account the reduced activity of the castrate . . . »

« Castration also results in changes in certain other organs. The involution of the thymus, for example is retarded ; the hypophysis hypertrophies with the appearance of castration cells and manifests a greater gonadotropic activity, and the adrenal in some species is made to retain its prepubertal form for some time. »

« All of the above-described effects of castration are due to the loss of the male sex hormone elaborated by the interstitial cells of the testis, for, by injecting the hormone into the castrated animal, the effects of castration can be prevented. »

2. L'action anabolique des stéroïdes androgènes :

Depuis les travaux de Kochakian et de ses collaborateurs, il devient de plus en plus évident que l'hormone des cellules interstitielles du testicule favorise la fabrication des éléments tissulaires protéiques (59, 60, 61, 62 et 63).

Ces auteurs rapportent, dès 1935 (54 et 55), que des extraits urinaires contenant des substances androgènes produisent une réduction dans l'excrétion d'azote de chiens castrés « gras » et « maigres ». Ils en concluent que l'azote retenu est incorporé dans la structure des tissus permanents.

La testostérone et le propionate de testostérone diminuent l'azote urinaire tant chez les eunuques (51 et 52), que chez les chiens (53 et 55) et les rats castrés, bien que de façon beaucoup plus marquée chez ces derniers (57).

De plus, ces hormones accélèrent la synthèse protéique chez le rat castré, à la suite du jeûne : Kochakian (63) ayant fait jeûner des rats castrés durant 12 jours, les plaça ensuite à un régime constant, en administrant à une partie d'entre eux, du propionate de testostérone, et laissant les autres sans traitement. Les animaux traités manifestèrent une plus grande rétention d'azote durant la période de récupération que ceux qui ne recevaient pas d'hormone. Selon l'auteur, ces expériences démontrent que le propionate de testostérone non seulement accélère la reconstitution des protéines après épuisement des réserves par le jeûne, mais encore qu'il l'augmente.

Chez l'homme, Kenyon, Sandiford et d'autres (49) ont démontré que des injections quotidiennes de propionate de testostérone diminuent l'excrétion urinaire d'azote dans quatre cas d'hypogonadisme. Des résultats similaires ont été obtenus depuis par Eidelsberg, Bruger et Lipkin (33), et par Basset, Keutmann et Kochakian (7).

La présence de gonades fonctionnels chez l'homme comme chez le chien rend toutefois inapparents les effets métaboliques du propionate de testostérone (50).

Chez les castrés, la portion d'azote urinaire modifiée par les androgènes est représentée surtout par l'urée (55). L'ammoniaque urinaire demeure inchangée (55). *L'urée et l'azote non-protéique (NPN) du sang n'augmente pas, mais au contraire, diminuent (55a).*

Afin d'obtenir des informations additionnelles sur les processus de fabrication des protéines tels que stimulés par les hormones stéroïdes androgènes, des études ont été entreprises sur les constituants protéiques du sang. Chez des hypogonades, on n'a trouvé aucun changement dans les protéines du plasma (49).

Selon Kochakian (58), la suggestion de Shay, Gershon-Cohen et d'autres (103), à l'effet que les propriétés par lesquelles les androgènes favorisent une meilleure croissance et une plus grande rétention d'azote sont attribuables à l'hormone de croissance de la pituitaire antérieure, ne peut être que difficilement soutenue. L'expérience de Kochakian sur des chiens castrés et hypophysectomisés, les nombreuses expériences cliniques sur des patients dont la pituitaire était détruite, l'impuissance des androgènes à diminuer l'arginase hépatique de la souris et du rat, et

les effets synergétiques du propionate de testostérone avec l'hormone de croissance chez le rat hypophysectomisé, sont autant de faits qui indiquent que les androgènes n'exercent par leurs effets anaboliques par l'intermédiaire du lobe antérieur de l'hypophyse.

Le fait que plusieurs tissus autres que les organes sexuels secondaires, sont stimulés par les hormones anaboliques, prouve définitivement que *ces substances jouent le rôle de facteurs de croissance*.

Kochakian a suggéré l'hypothèse que les modifications rénales qui accompagnent l'action des androgènes (modifications de poids et d'activités enzymatiques), sont une indication que les propriétés anaboliques des androgènes s'exercent, au moins, en partie, par le rein.

En 1944, Young (113) faisant la revue des propriétés métaboliques de différentes substances endocriniennes, affirmait ce qui suit : « *Androgens may now be said to have achieved a definite clinical status as growth-promoting agents. The stimulating influence of androgen therapy on growth and nitrogen therapy in human beings has recently been confirmed in adult males, children, ennuchoïds, aged men, and in a man and a woman with Addison's disease and in four patients with Simmond's disease.* »

Chez le rat, la diminution d'excrétion d'urée qui suit l'administration expérimentale de propionate de testostérone est associée avec un accroissement de l'activité de l'arginase des tissus du foie, du rein et de l'intestin (56a). L'azote retenu serait utilisé pour les processus de croissance, car il est démontré (6) que les tissus en croissance ont une haute activité arginasique. L'arginase produite en excès n'est pas utilisée pour la formation d'urée mais pour la synthèse des composants protéiques du protoplasme nucléaire.

3. *Les effets de la castration sur le métabolisme des substances créatiniques :*

Les effets de la castration et des stéroïdes androgènes sur le métabolisme protéique suggèrent que d'autres constituants azotés de l'organisme peuvent être affectés par les mêmes facteurs.

En fait, des observations cliniques et expérimentales indiquent qu'il existe une relation étroite entre l'activité sexuelle et le métabolisme de la créatine.

Rose (87 et 89) a, le premier, reconnu une créatinurie propre aux états prépubertaires, qui cesse chez l'homme adulte, mais qui se maintient avec des variations cycliques, chez la femme.

On a, depuis, démontré la présence de créatine même dans l'urine de l'adulte de sexe mâle (1a), mais, les expériences tentées dans le but de trouver une différence dans l'excrétion de cette substance entre des eunuques ou des castrés et des sujets normaux, n'ont que partiellement résolu le problème.

Plusieurs auteurs soutiennent que la castration seule est suffisante pour provoquer une créatinurie anormale. Une revue des travaux sur le sujet nous indique qu'on a retrouvé une telle créatinurie, consécutive à l'ablation des testicules, chez l'homme (74 et 86), chez le singe (48), chez le chien (22), chez le lapin (98, 99, 100 et 101), chez le rat (84) et chez le cobaye (31 et 32).

A l'encontre de ces données, il existe plusieurs résultats expérimentaux indiquant qu'on ne peut retracer de créatinurie induite par la castration tant chez l'homme (109), que chez le chien (55a) ou le rat (29).

Il semble que les conditions expérimentales puissent expliquer, du moins en partie, ces résultats contradictoires. Kochakian (55a), qui avait observé un excès de créatine urinaire chez des chiens castrés, rapporte que le régime alimentaire de ces animaux contenait du muscle de bœuf, ce qui est suffisant pour accentuer toute créatinurie déjà existante, ou même pour l'induire.

De plus, les données de Coffman et Koch (29) indiquent clairement que *seul un apport de créatine exogène peut provoquer un excès de créatine urinaire chez des castrés* ; mais dans de telles conditions l'excrétion de cette substance est *aussi considérable chez les animaux intacts*.

Il est assez difficile de vérifier toutes les conditions dans lesquelles ont opéré les auteurs dont nous avons étudié les travaux. Certains ont travaillé sur un nombre très restreint d'animaux, d'autres n'ont pas de témoins adéquats.

Les données de Coffman et Koch (29) nous paraissent les plus complètes. Leurs conclusions se résument comme suit : *Des rats mâles adultes, castrés depuis deux mois, n'ont de créatinurie que celles qui*

existait avant l'opération. L'injection quotidienne de propionate de testostérone accroît le poids corporel et diminue l'excrétion de créatine exogène.

Une divergence d'opinion assez grande existe aussi relativement à l'action des *hormones sexuelles* sur l'excrétion urinaire de la créatine, dans les états d'hypogonadisme, ou à la suite de la castration.

Des auteurs ont trouvé que les androgènes produisent une diminution de la créatinurie chez des sujets humains en déficience testiculaire (22 et 49), de même que chez le lapin castré (112).

La position de Beard et ses collaborateurs (84), à ce sujet semble assez paradoxale. Ces auteurs rapportent que la castration du rat produit une créatinurie, que le propionate de testostérone accroît, au lieu de réduire.

Notons, en passant, que ces mêmes auteurs ont apporté des preuves expérimentales à l'effet que des injections de différentes hormones causent une créatinurie (84) ; ils sont, de plus, d'avis que cette créatinurie est due à une hydratation de la créatinine préformée, des tissus, en créatine, sous l'action de ces hormones (8 et 9).

Williamson et ses collaborateurs (112), ont démontré que chez le lapin mâle, le propionate de testostérone cause une rétention de créatine dans les cas de créatinurie induite. La créatine retenue va accroître la créatine musculaire tandis que la créatine circulante n'est pas modifiée.

Rappelons que Coffman et Koch (29) avaient démontré que seule l'administration de créatine peut accentuer chez des rats intacts ou castrés la créatinurie préexistante. Dans les cas de créatinurie ainsi induite, la testostérone abaisse effectivement la créatinurie des castrés et des intacts, mais de façon plus marquée chez les premiers.

On attache, en général, beaucoup moins d'attention aux effets de la castration ou de l'opothérapie sur le taux de la *créatinine* urinaire. Cela tient sans doute au fait qu'on attribue à l'excrétion de cette substance une constance remarquable depuis les travaux originaux de Folin (36). Cependant, quelques auteurs sont d'avis que la créatinine est en relation aussi étroite que l'est la créatine, avec l'état sexuel. On a démontré chez l'homme que son excrétion est en corrélation marquée avec celle

des 17-kétostéroïdes (77), et que chez certains animaux, l'injection d'hormones mâles cause sa rétention (84 et 26).

Kochakian, en 1946 (58), souligne que les études antérieures sont pour la plupart incomplètes, et il montre la nécessité de parfaire l'étude de l'excrétion urinaire des substances créatiniques par celle de leur concentration sanguine et musculaire.

En raison du fait qu'une diminution de créatine urinaire s'accompagne presque toujours d'un gain de poids, l'hypothèse la plus courante veut que les modifications pondérales soient portées par le muscle. Dans les cas où la rétention de créatine serait accrue, il y aurait une plus forte concentration de créatine du muscle. Quelques auteurs ont en fait rapporté que chez des animaux en créatinurie induite, la correction de cette condition s'accompagne d'une élévation simultanée de créatine musculaire (112). Cependant, Coffman et Koch n'ont pas réussi à retracer un tel équilibre entre la créatine urinaire et la créatine musculaire chez des rats en créatinurie induite subséquentement traités au propionate de testostérone (29).

4. *Les variations du taux de l'azote aminé en fonction des processus métaboliques :*

On a beaucoup étudié les variations de l'amino-acidémie en fonction des processus métaboliques. Plusieurs représentations schématiques du passage de l'azote aminé du milieu interstitiel au milieu cellulaire ont été proposées. La plupart tendent à relier les phénomènes d'anabolisme à une diminution de l'azote aminé libre en circulation, qui va se concentrer à l'intérieur de la cellule pour y participer aux synthèses qui assurent la réfection des tissus (27). Du même coup, on considère les hausses de l'amino-acidémie comme un indice de destruction des protéines tissulaires (28).

Si on réclame, pour les stéroïdes androgènes des propriétés anaboliques, et par le fait même, des effets cataboliques pour les états où la sécrétion de ces substances est absente ou réduite, il faut s'attendre à ce que l'ablation des testicules entraîne une hausse de l'amino-acidémie, et que l'administration de propionate de testostérone tende à un effet opposé.

Farr et Alpert (34) ont cependant démontré que, chez le chien normal, *l'injection de propionate de testostérone élève le taux de l'azote*

aminé libre du plasma. Rappelons que, selon Kochakian, l'administration de testostérone abaisse le taux sanguin d'azote non protéique chez les castrés.

Fort curieusement, on a recherché l'action de différentes hormones sur l'amino-acidémie sans rechercher les effets produits par le défaut de sécrétion de ces hormones, comme dans les états de castration, en ce qui regarde le propionate de testostérone.

Ajoutons, enfin, qu'il semble de plus en plus admis, depuis les travaux de Christensen et ses collaborateurs (27, 28), que la concentration des acides aminés dans le milieu cellulaire, est sous la dépendance du rapport qui existe entre ces acides aminés dans le plasma sanguin. On a ainsi démontré qu'un haut niveau de glyocolle dans le sang, affecte de façon défavorable le rapport entre les concentrations cellulaires des autres acides aminés. Ces auteurs se demandent si ces variations du rapport ne régissent pas les processus de dégradation ou de synthèse tissulaires.

HYPOTHÈSE DE TRAVAIL

Si nous rapprochons nos propres résultats obtenus chez le rat intoxiqué au glyocolle, de certaines observations faites par les auteurs que nous venons de citer, nous pouvons en dégager les faits suivants, en ce qui concerne la créatinurie et les taux sanguins de glyocolle ou d'azote aminé.

L'intoxication par le glyocolle provoque une élévation du taux d'azote aminé du plasma et une forte créatinurie. L'administration d'acide folique prévient ou corrige la créatinurie tout en abaissant le taux du glyocolle sanguin.

En confrontant ces faits avec les données de l'hypothèse de Pitts, déjà citée, nous pouvons alors suggérer qu'effectivement, il semble y avoir une relation de cause à effet entre un taux élevé d'azote aminé sanguin (en l'occurrence, de glyocolle), et un abaissement du seuil d'élimination rénale de la créatine lorsque cette dernière substance est en concentration importante dans le plasma.

Dans les cas de créatinurie induite, comme au cours de l'administration de quantités considérables de créatine, le propionate de testostérone, selon Coffman et Koch, réduit cette créatinurie de façon plus marquée chez des rats castrés que chez des animaux intacts. Par ailleurs,

Kochakian avait trouvé que la castration abaisse le taux sanguin de l'azote non protéique, et Farr et Alpert avaient démontré que l'administration de propionate de testostérone élève la teneur du plasma en azote aminé total. Ces faits laissaient supposer qu'il pût exister, encore ici, quelque relation entre la créatinurie telle que modifiée par le propionate de testostérone chez les animaux castrés, et le taux sanguin d'azote aminé tel qu'affecté par la castration ou l'injection de propionate de testostérone.

Il nous a donc paru intéressant de vérifier jusqu'à quel point l'hypothèse émise au sujet de l'intoxication au glyocolle pouvait s'appliquer aux effets de la castration et de l'administration de propionate de testostérone.

Dans ce but, nous nous sommes demandé :

1° Si la castration pouvait, ou non, être la cause directe d'une créatinurie anormale. Le sujet nous avait semblé suffisamment confus pour mériter une attention sérieuse.

2° Si le propionate de testostérone abaisse effectivement la créatinurie induite chez des animaux castrés. A ce point de vue, le propionate de testostérone pourrait jouer, avec l'acide folique, d'une fonction commune.

3° Si la castration affecte ou non le taux sanguin de l'azote aminé. Nous n'avons retracé, dans la littérature, aucun travail indiquant un tel effet de la castration.

4° Si l'administration de propionate de testostérone peut, chez les castrés, exercer une influence sur l'azote aminé sanguin, analogue ou contraire à celle que Farr et Alpert ont notée chez le chien intact.

5° Si le taux du glyocolle sanguin est modifié à la suite de la castration ou de l'administration de propionate de testostérone, chez le rat castré ou le rat intacte.

6° Si les substances créatiniques du plasma et du muscle sont affectées par la castration ou l'administration de propionate de testostérone.

La réponse à ces questions constituait le but original des travaux que nous allons maintenant exposer.

b) *Travail expérimental :*

PROTOCOLE

Au cours des quatre expériences décrites plus loin, nous avons utilisé des rats blancs, mâles, de souche Wistar, qui, antérieurement à leur mise en essai, recevaient comme alimentation une ration commerciale sous forme de cubes (*Purina Fox Chow*).

Notons tout de suite que cette moulée contient de la farine de viande et de poisson et, par conséquent, constitue une source appréciable de créatine d'origine exogène.

Au jour 0, qui correspond à la castration et à la constitution des groupes expérimentaux, les animaux passaient, soit à une *moulée de même composition, mais en poudre*, soit à une *ration purifiée* exempte de créatine. Cette dernière moulée a une composition analogue à celle que nous avons employée dans la 1^{re} partie de ce travail, sauf que la cérélose y est remplacée par du sucre.

Au début de chacune des quatre périodes expérimentales, les rats avaient atteint leur maturité sexuelle (40 à 50 jours d'âge) (42) et pesaient, en moyenne, de 110 à 130 grammes.

Notre technique de castration emploie l'incision médiane du scrotum, puis l'éviscération de chacun des testicules, après ligature en masse du cordon spermatique. Les rats, anesthésiés très légèrement à l'éther, se réveillent, dans la plupart des cas, deux ou trois minutes après l'opération ; de sorte que le choc opératoire en est réduit au minimum.

Les rats soumis à l'opothérapie reçoivent du propionate de testostérone (Perandren Ciba) en solution huileuse, dilué dans l'huile de sésame, à la concentration de 0.4 mg/cm³. Nous administrons cette hormone à la dose de 0.1 mg (0.25 cm³) par jour, par voie sous-cutanée, tous les jours, excepté le dimanche.

Rubinstein et Solomon ont démontré que l'administration quotidienne de 1 mg de propionate de testostérone produit des effets toxiques chez le rat mâle ou castré, tandis qu'au taux de 0.05 mg par jour, l'hormone exerce son action thérapeutique sans complications (92 et 93). Le taux que nous avons choisi semble donc rester dans les limites des doses physiologiques, comme nous le verrons d'ailleurs plus loin.

Les animaux sont pesés trois fois par semaine, soit les lundis, mercredis et vendredis.

Nous avons indiqué précédemment les techniques de dosages utilisées pour la détermination des substances créatiniques du sang, de l'urine et du muscle, et celle de l'azote aminé total du plasma sanguin. Dans ce dernier cas, cependant, nous avons apporté à la méthode de Frame, les modifications suggérées par Russell (95).

Pour la détermination du glycocolle du plasma sanguin, nous utilisons la méthode colorimétrique décrite par Alexander et ses collaborateurs (1).

1. — PREMIÈRE EXPÉRIENCE

Protocole expérimental

Au cours de cette première expérience, nous avons voulu *caractériser la castration en fonction de la créatinurie*. Nous avons de plus recherché si, consécutivement à l'ablation des testicules, on pouvait noter des modifications importantes du taux de croissance, de l'amino-acidémie, et du glycocolle sanguin.

Quatre groupes de dix rats, d'un poids initial moyen de 114 grammes, furent constitués comme suit :

Groupe I. — Castrés ;

Groupe II. — Castrés, recevant 0.1 mg de propionate de testostérone, par jour, sauf le dimanche ;

Groupe III. — Intacts ;

Groupe IV. — Intacts, recevant du propionate de testostérone comme le groupe II.

Durant les quatre premiers jours qui suivirent la castration, tous ces animaux eurent accès à la moulée commerciale en poudre (*Purina Fox Chow*). Mais comme les rats faisaient un gaspillage considérable de cette moulée, nous l'avons remplacée par la moulée purifiée afin de réduire la contamination de l'urine recueillie pour les dosages de créatine et de créatinine. Il nous faut donc noter que ces rats reçurent une ration contenant de la créatine au cours de la période pré-opératoire, et durant les quatre jours suivants.

Nous avons déterminé l'excrétion urinaire de la créatine et de la créatinine à 5 reprises au cours de cette période expérimentale, soit vers les 5^e, 10^e, 15^e, 18^e et 22^e jours.

Au cours des trois premières séries de déterminations, les dosages furent effectués sur l'urine de rats placés par paire dans les cages à métabolisme, les 2 rats d'une paire appartenant au même groupe. Les déterminations subséquentes furent faites sur des échantillons individuels.

Du 10^e au 12^e jour, nous avons fait des prélèvements sanguins, au niveau de la veine jugulaire, et dosé l'azote aminé total du plasma.

Nous avons répété ce dosage, du 22^e au 25^e jour, en y ajoutant des déterminations de créatine, de créatinine, et de glycolle. Pour ce dernier constituant, nous avons dû nous contenter de quelques échantillons de plasma représentant du sang de cinq animaux du même groupe, mis en commun.

Résultats

A. — CROISSANCE :

Les résultats inscrits au tableau 8 et à la figure 3 montrent que la castration, chez les rats non traités, ralentit la croissance de façon significative ($t=2.7$), et que l'administration de testostérone, à des castrés, résulte en une croissance normale ($t=0.2$). *Les valeurs de « t », dans ce tableau, comme dans les suivants, portent sur la différence entre les témoins non traités, et le groupe en cause.*

Ces constatations portent à croire que nous avons utilisé une dose physiologique, et non toxique de testostérone, ce qui est en accord avec les observations de Rubinstein et Solomon déjà citées (92, 93). Aussi, nous croyons-nous justifiés d'avoir utilisé une même dose dans les expériences subséquentes.

B. — CRÉATINURIE :

a) Castrés non traités :

Sauf lors de la première détermination (c'est-à-dire peu de temps après que nous ayons supprimé l'apport exogène de créatine), alors que les intacts ont eux aussi un taux élevé de créatine urinaire, la créatinurie est significativement *plus élevée chez ces rats que chez les témoins non*

TABLEAU 8

Croissance au cours de la première expérience.

GROUPE	POIDS INITIAL	POIDS FINAL	GAIN DE POIDS MOYEN (g)	VALEUR DE « t »
Castrés non traités.....	114.5	169.5	55.0 ±4.33	2.7
Castrés + testostérone.....	113.7	185.1	71.4 ±4.33	0.2
Intacts non traités.....	113.2	183.2	70.0 ±3.48	...
Intacts + testostérone.....	113.9	188.5	74.6 ±6.10	0.6

traités (tableau 9). Elle est en général *plus élevée que chez les castrés traités* ($t=1.7, 2.1, 3.9$ et 1.7 , respectivement pour les quatre séries de déterminations comparatives).

b) Castrés traités :

Sauf au terme de l'expérience, la créatinurie de ces rats *ne diffère pas significativement de celle des témoins non traités* (tableau 9).

Elle n'offre, avec celle des témoins traités, que des différences occasionnelles ($t=0.9, 2.9, 2.0$ et 1.1 , respectivement, pour les quatre séries de déterminations comparatives).

c) Témoins traités :

Il n'existe pas de différence entre les témoins traités ou non lors des deux premières déterminations. Par contre, la créatinurie est plus basse chez les traités vers le 16^e jour et plus élevée le dernier jour. Il faut noter toutefois qu'il s'agit dans tous les cas, sauf chez les non-traités, au tout début, *de valeurs relativement basses*. On ne peut donc attacher d'importance à ces divergences malgré leur signification statistique.

TABLEAU 9

Excrétion urinaire de créatine et de créatinine au cours de la 1^{re} expérience.

(Mg créatinine/100 g. poids/24 heures.)

JOURS DEPUIS LA CASTRATION	CASTRÉS				INTACTS			
	NON TRAITÉS		TESTOSTÉRONE		NON TRAITÉS		TESTOSTÉRONE	
	Créatinine	Créatine	Créatinine	Créatine	Créatinine	Créatine	Créatinine	Créatine
5 ^e — 8 ^e	2.87	2.60	2.53	1.10	3.25	1.87	2.70	1.26
	± 0.11	± 0.88	± 0.04	± 0.05	± 0.06	± 0.41	± 0.07	± 0.17
« t ».....	2.8	0.7	10.3	1.8	6.1	1.4
10 ^e — 12 ^e	2.86	2.31	2.71	1.34	2.77	1.21	2.73	1.02
	± 0.10	± 0.45	± 0.10	± 0.05	± 0.11	± 0.17	± 0.15	± 0.10
« t ».....	0.6	2.3	0.4	0.8	0.2	0.9
15 ^e — 17 ^e	2.91	3.13	2.70	1.28	2.80	1.57	2.74	1.01
	± 0.06	± 0.46	± 0.04	± 0.12	± 0.14	± 0.18	± 0.17	± 0.04
« t ».....	0.7	3.2	0.8	1.3	0.4	3.1
18 ^e — 19 ^e	2.89	1.70	3.12	0.96
	± 0.15	± 0.27	± 0.06	± 0.04
« t ».....	1.4	2.7
22 ^e — 25 ^e	3.46	2.56	2.97	1.48	3.19	0.72	2.96	1.16
	± 0.14	± 0.57	± 0.11	± 0.28	± 0.10	± 0.07	± 0.09	± 0.08
« t ».....	1.6	3.2	1.2	2.6	1.6	4.0

En résumé, les castrés non traités accusent une créatinurie marquée, tandis que chez les castrés traités, la créatinurie ne diffère pas de celle des rats intacts.

C. — CRÉATININURIE :

Sauf lors de la première détermination, alors que les témoins non traités accusent une créatininurie particulièrement élevée (pour des raisons qui nous échappent), il n'existe pas de différence significative entre les groupes en aucun temps (tableau 9). Ni la castration, ni l'administration de testostérone ne semblent donc affecter l'excrétion de créatinine.

D. — AZOTE AMINÉ DU PLASMA :

Les résultats des dosages effectués entre le 10^e et le 12^e jour sont indiqués au tableau 10. On ne note aucune différence significative entre les groupes. Les valeurs de créatines urinaires reportées ici, du tableau 9, indiquent en plus qu'il ne semble pas exister de relation étroite entre la créatinurie et le taux d'azote aminé sanguin.

TABLEAU 10

Constituants du plasma sanguin et de l'urine (1^{re} expérience).

(Du 18^e au 12^e jour.)

CONSTITUANTS	Castrés non traités	« t »	Castrés + P. de Test.	« t »	Intacts non traités	Intacts + P. de Test.	« t »
Créatine urinaire..... (Mg créatinine/100 g/24 hrs).	2.31 ±0.45	2.3	1.34 ±0.05	0.8	1.21 ±0.17	1.02 ±0.10	0.9
Créatinine urinaire..... (Mg créatinine/100 g/24 hrs).	2.85 ±0.10	0.6	2.71 ±0.10	0.4	2.77 ±0.11	2.73 ±0.15	0.2
Azote aminé du plasma sanguin (Mg N/100 ml).....	9.4 ±0.45	0.5	8.0 ±0.56	1.6	9.1 ±0.38	8.5 ±0.90	0.6

On trouvera, au tableau 11, les résultats obtenus au terme de l'expérience. De nouveau, il n'existe aucune différence entre les groupes.

Par contre, si on compare les taux du 10^e au 12^e jour, à ceux que nous obtenions au terme de l'expérience, *on constate une élévation marquée et statistiquement significative* ($t=3.56$), dans le cas des castrés, le taux de l'azote aminé passant de 8.0 à 10.6 mg.

E. — GLYCOCOLLE DU PLASMA :

Le fait que les analyses aient été effectuées sur des échantillons de sang mis en commun, ne permet pas l'analyse statistique des résultats.

Notons simplement que le glyocolle est environ deux fois plus élevé chez les castrés non traités, que chez les intacts, et que le propionate de testostérone semble abaisser le taux du glyocolle en bas de la normale, chez les castrés (tableau 11).

F. — SUBSTANCES CRÉATINIQUES DU PLASMA :

Sauf chez les intacts traités, où la créatinémie est plus élevée que chez les témoins non traités, il n'existe aucune différence significative

TABLEAU 11

Constituants du plasma sanguin et de l'urine (1^{re} expérience).

(Du 22^e au 25^e jour.)

CONSTITUANTS	Castrés non traités	« t »	Castrés P. de Test.	« t »	Intacts non traités	Intacts P. de Test.	« t »
Créatine urinaire.....	2.56 ±0.57	3.2	1.48 ±0.28	2.6	0.72 ±0.07	1.16 ±0.08	4.0
Créatinine urinaire.....	3.46 ±0.14	1.6	2.97 ±0.11	1.2	3.19 ±0.10	2.96 ±0.09	1.6
Créatine sanguine.....	1.65 ±0.35	1.5	1.24 ±0.09	0.9	1.13 ±0.08	1.56 ±0.17	2.3
Créatinine sanguine.....	0.76 ±0.29	0.8	0.43 ±0.04	1.0	0.49 ±0.05	0.44 ±0.03	0.8
Azote aminé du plasma.....	9.7 ±0.40	0.4	10.6 ±0.47	1.9	9.5 ±0.35	8.9 ±0.38	1.1
Azote du glyocolle du plasma.	0.33		0.06		0.17	0.14	
% $\frac{N \text{ glyocolle}}{N \text{ aminé total}}$	3.41		0.55		1.88	1.56	

entre les groupes tant en ce qui concerne la créatine que la créatinine sanguines. Si on considère les variations de la créatinémie, d'un groupe à l'autre, il semble qu'on ne puisse attacher beaucoup d'importance aux valeurs du groupe dissident (tableau 11).

Résumé

Dans les conditions expérimentales décrites plus haut, nous avons observé les faits suivants :

1° La castration provoque chez le rat un *ralentissement de la croissance* et une *créatinurie marquée* ;

2° L'administration de propionate de testostérone au taux de 0.1 mg par jour (sauf le dimanche), rétablit la croissance de rats castrés à un taux normal et abaisse leur créatinurie à des valeurs voisines de celles de rats témoins non traités ;

3° Ni la castration ni l'administration de testostérone ne semblent affecter la créatininurie ;

4° Il n'existe pas de différence entre les castrés, traités ou non traités, et les intacts, traités ou non traités, en ce qui concerne les taux sanguins d'azote aminé, de créatine et de créatinine. Toutefois, *le taux d'azote aminé des castrés traités est significativement plus élevé au terme de l'expérience, qu'au 8^e jour.*

5° Les castrés non traités semblent accuser un taux de glyco-colle sanguin nettement plus élevé que celui des témoins non traités. L'administration de propionate de testostérone prévient cette hausse.

6° Les intacts traités au propionate de testostérone ne diffèrent pas des intacts non traités.

(A suivre.)

ANALYSES

J. A. KEY, Saint Louis, Mo., et F. C. REYNOLDS. **La neurotomie intrapelvienne de l'obturateur dans le traitement de l'arthrite de la hanche.** *Surgery*, 24 : 959-967, (décembre) 1948.

Après avoir passé en revue les différents procédés opératoires pour traiter la hanche douloureuse comme la coupe de vitallium de Smith-Peterson, la chéilotomie et l'osteotomie sous-trochantérienne, Key et Reynolds disent qu'au cours des 15 dernières années, ils ont pratiqué de temps à autre la résection extrapelvienne du nerf obturateur. Dans le présent rapport, ils traitent surtout de la neurotomie intrapelvienne qui est une technique relativement simple et qui donne une convalescence brève. Depuis 1½ an, ils ont pratiqué cette résection intrapelvienne du nerf obturateur d'un seul côté chez 18 malades et des deux côtés chez 2 malades, ce qui fait un total de 22 sections chez 20 malades ; ils ont observé ces opérés pendant au moins 6 mois et tous présentaient une hanche douloureuse.

Les diagnostics étaient les suivants : 7 arthrites séniles ; 2 glissements de l'épiphyse fémoral ; 2 arthrites traumatiques à la suite de fractures ; 1 arthrite déformante bilatérale ; 3 infections suppurées ; 2 Paget ; 1 sub-luxation congénitale ; 1 dislocation congénitale des deux hanches ; et 1 à la suite d'une arthroplastie à la coupe de vitallium.

Les résultats furent satisfaisants si l'on considère le soulagement de la douleur. 3 malades n'ont pas été soulagés dont 1 Paget, 1 infection suppurée ancienne et 1 arthrite sénile ; le malade qui présentait une vieille arthrite infectée a souffert plus après qu'avant l'opération. Les 16 autres malades ont été soulagés à des degrés divers mais si bien qu'ils se déclaraient heureux d'avoir été opérés.

Puisque la résection intrapelvienne de l'obturateur peut causer une certaine paralysie des adducteurs et conséquemment de la faiblesse, de l'instabilité et de la fatigabilité du membre, on doit réserver cette opération aux cas où le spasme et la contracture des adducteurs paraissent être la cause des douleurs ; dans la plupart des cas où l'on doit faire la neurotomie obturatrice, on doit exposer le nerf à sa sortie du

canal et sectionner à ce niveau la branche profonde ou postérieure qui comporte la branche sensitive pour la hanche. On peut ou non l'associer à l'acétabuloplastie.

Le chirurgien doit avertir son malade que ce n'est là qu'un palliatif qui ne redonnera pas à la hanche son état normal, mais qui diminuera considérablement les douleurs, c'est-à-dire dans environ 80% des cas et qu'il doit ainsi s'attendre à une amélioration notable de la fonction de la hanche.

Pierre JOBIN.

L. T. WRIGHT, New-York, N.-Y., F. R. COLE, et L. M. HILL.

Effet de la sulfathalidine sur les temps de saignement et de coagulation du sang. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 88 : 201-208, (février) 1949.

Wright et ses collaborateurs rappellent que la sulfathalidine, qui réduit considérablement les bactéries gram-négatives de l'intestin, produit aussi et souvent une augmentation du saignement. D'autres observateurs ont déjà noté que les composés des sulfonamides causent souvent de graves déficiences en vitamine K et une prolongation du temps de saignement. On a attribué ceci au fait que les bactéries sont une source importante de vitamine K.

D'après ces faits, les auteurs ont calculé le temps de saignement chez des malades avant et après l'institution d'un traitement à la sulfathalidine. D'après leurs 71 observations, ils arrivent aux conclusions suivantes :

1° A doses thérapeutiques, la sulfathalidine augmente les temps de saignement et de coagulation ;

2° La vitamine K ramène la plupart du temps vers la normale ces temps de saignement et de coagulation ;

3° Tout malade qui reçoit de la sulfathalidine durant les soins pré- ou postopératoires devrait recevoir de la vitamine K dans le but de prévenir la déficience en vitamine K et une augmentation des temps de saignement et de coagulation.

Pierre JOBIN.

Jean KOURDAS. **La vaccination anticoquelucheuse prophylactique. Notions pratiques.** *La Presse médicale*, 4 : 47, (21 janvier) 1950.

La coqueluche est la maladie épidémique qui tue le plus grand nombre de nourrissons de moins d'un an ; dans les statistiques elle se classe avant la diphtérie et la rougeole.

Le problème de la vaccination antioquelucheuse est enfin sorti du domaine expérimental et, à l'heure actuelle, des millions d'enfants ont été vaccinés et protégés efficacement.

L'auteur étudie la question de la vaccination antioquelucheuse et, à la lumière de son expérience, il tente de répondre aux questions suivantes : quel vaccin utiliser ? comment pratiquer les injections ? quelles sont les réactions vaccinales ? quel est le degré de protection ?

Les vaccins sont des suspensions dans du sérum physiologique de bacilles de Bordet-Gengou en phase I. Les bacilles évoluent en quatre phases ; les plus antigéniques sont les bacilles jeunes, en phase I. Il existe, actuellement, des vaccins simples qui sont des suspensions de bacilles tués additionnées d'antiseptiques faibles, à concentration de 30 à 40 milliards de bacilles par centimètre cube ; des vaccins adsorbés, constitués d'une suspension de bacilles tués à laquelle on a ajouté une substance inerte, irritante, destinée à créer une réaction inflammatoire qui stimule le système réticulo-endothélial, freinant ainsi la résorption de l'antigène. Ces suspensions ont une concentration de 20 milliards de bacilles par centimètre cube. Les adsorbants utilisés sont, soit l'alun, soit l'hydroxyde d'aluminium. L'alun, trop irritant, a été pratiquement abandonné, à l'heure actuelle.

Le vaccin simple détermine une bonne immunisation chez l'enfant de plus d'un an ; il peut être utilisé à la fin de la première année et au cours de la deuxième année. Le vaccin adsorbé est réservé aux nourrissons de moins d'un an, de moins de six mois ; chez ces enfants le système réticulo-endothélial réagit mal à l'antigène ; ils sont plus difficiles à vacciner. Le vaccin adsorbé, en créant une réaction conjonctive locale, permet une meilleure et une plus longue utilisation du vaccin.

Pour obtenir une vaccination efficace, il convient d'administrer des doses totales de l'ordre de 80 à 100 milliards de germes avec les vaccins simples, et de 40 à 50 milliards de germes avec les vaccins adsorbés. Le vaccin est administré en trois injections : la première, d'un demi-centimètre cube ; la deuxième, de $\frac{1}{2}$ à un centimètre cube et la troisième, d'un centimètre cube. L'intervalle entre les injections est de quatre semaines, chez les enfants de moins de deux ans et surtout chez les nourrissons ; chez les enfants de plus de deux ans, les injections peuvent être répétées, tous les quinze jours.

Pour administrer le vaccin, il convient de se servir de deux aiguilles ; l'une servira à soutirer le vaccin de l'ampoule, l'autre servira à faire l'injection. Le vaccin contient de petites quantités de toxines dermonécrotiques et il est préférable que les couches superficielles du derme ne viennent pas en contact avec le vaccin, si l'on veut éviter des réactions locales désagréables. L'injection se fait à la région interscapulo-vertébrale, assez profondément, au contact des fibres musculaires superficielles.

Les réactions générales et locales sont rares, pratiquement absentes chez les nourrissons, plus fréquentes chez les plus de deux ans. Localement, on observe, tout au plus une intumescence inflammatoire qui apparaît, douze à vingt-quatre heures après l'injection, et qui dure vingt-quatre à quarante-huit heures. Les réactions générales, sous forme d'élévation thermique, se présentent, cinq à six heures après l'injection,

et persistent une dizaine d'heures. Rarement, on a observé une toux spasmodique, par quintes, qui cède rapidement. On n'a jamais noté de réactions rénales. Chez certains sujets, on a observé, mais très rarement, des encéphalopathies après la vaccination. Ces accidents sérieux, semblent conditionnés par deux facteurs : la toxine et les tares neurologiques des sujets vaccinés. Le cerveau des arriérés psychomoteurs semble particulièrement sensible au neurotropisme de cette vaccine. Ces accidents rarissimes ne doivent pas faire renoncer à la vaccination anticoquelucheuse.

Il existe certaines contre-indications à la vaccination anticoquelucheuse qu'il importe de bien connaître : on ne vaccine pas les eczémateux, les allergiques en période de poussées, les nourrissons au décours de la vaccination antivariolique, les nourrissons présentant des antécédents convulsifs ou des maladies du système nerveux central, les nourrissons qui n'ont pas un bon état général.

Les résultats de la vaccination anticoquelucheuse sont en tout point excellents ; la vaccination correctement pratiquée permet de protéger 80 à 90 pour cent des enfants ; 10 à 20 pour cent s'immunisent mal et font parfois des coqueluches bénignes qui se compliquent rarement et qui ne sont pratiquement jamais mortelles.

Honoré NADEAU.

W. B. F. HARDING. **Superficial epithelioma of the covered parts of the body.** (Épithélioma superficiel de la peau des parties couvertes du corps), *California Med.*, **70** : 108, (février) 1949.

L'épithélioma baso-cellulaire superficiel se voit assez fréquemment sur les parties couvertes de la peau. On le rencontre habituellement sur le tronc, les bras et les cuisses. L'épithélioma est assez rarement unique, il n'est pas doué d'une grande malignité ; il apparaît en peau saine et n'est pas précédé par des lésions précancéreuses. Les lésions sont superficielles et sèches ; elles forment souvent des placards rouges et squameux ayant un pourtour légèrement surélevé et assez bien découpé. L'épithélioma est habituellement de forme ovale ou circinée ; ses dimensions varient de quelques millimètres à trente centimètres et plus, comme diamètre. On peut le différencier assez facilement, d'habitude, des autres lésions cutanées, mais la biopsie est toujours utile et conseillée, quand elle n'est pas absolument nécessaire.

D'après l'auteur, le traitement qui donnerait les meilleurs résultats est le traitement chirurgical. Il exige, quelquefois, l'application de greffes, quand on a affaire à des épithéliomas de grande étendue. Les autres traitements, chimiques et physiothérapiques, seraient beaucoup moins à conseiller. Les rayons X, en particulier, vu la haute différenciation des cellules de ces néoformations, se montreraient souvent inefficaces et quelquefois dangereux, vu les hautes doses que le traitement exige.

De même, des applications externes de l'élément radioactif P32 ne seraient pas à conseiller, les radiations étant insuffisantes pour atteindre toutes les cellules malades.

Malgré les traitements les mieux faits, il y a quelquefois récurrence, mais l'auteur se demande s'il ne s'agit pas, dans ces cas, de nouveaux épithéliomas, l'exérèse en ayant été incomplète. L'auteur note encore que certains malades semblent avoir une prédisposition au cancer cutané et termine en disant que, à cause de la bénignité de ces épithéliomas, et lorsqu'ils surviennent chez des personnes âgées dont l'état physique n'est pas très bonne, le meilleur traitement serait de n'en pas faire.

Émile GAUMOND.

T. H. STERNBERG, Daniel J. PERRY et Paul LEVAN. **Anti-histaminic drugs. Comparative activity in man as measured by histaminic iontophoresis.** (Les anti-histaminiques. Étude de leur activité relative chez l'homme au moyen de l'iontophorèse à l'histamine), *J.A.M.A.*, **142** : 969, (1 avril) 1950.

Les auteurs passent en revue le développement rapide des anti-histaminiques depuis la découverte du premier de cette série de médicaments, le 929F, par Fourneau et Bovet en 1933.

Plusieurs méthodes ont été proposées pour mesurer l'efficacité des différents antihistaminiques : expérimentation sur l'animal, la mesure de la papule urticarienne provoquée par l'histamine et sa plus ou moins rapide disparition sous l'influence du médicament mis à l'épreuve, la mesure de la sécrétion gastrique provoquée par l'histamine et inhibée par la substance utilisée, etc. Aucun de ces procédés n'a donné de résultats qui n'étaient pas sujets à critique.

Perry, Falk et Pillsbury, utilisant une modification de la méthode de Cohen (1947), employèrent l'électrophorèse à l'histamine.

MATÉRIEL ET MÉTHODE UTILISÉS

Des dilutions différentes d'histamine variant de $1/500,000^e$ à $1/10,000,000^e$ servirent à établir la dilution minimum capable de produire un placard urticarien sur la peau de l'avant-bras. Une fois que cette dose était connue, la drogue à expérimenter fut administrée à la dose efficace recommandée et des dilutions diverses du médicament furent employées jusqu'à réapparition du placard. L'écart entre les différentes dilutions qui se montraient capables de provoquer le placard, avant et après l'administration du médicament, mesurait la valeur du produit.

RÉSULTATS

Treize substances furent ainsi étudiées. Elles ont toutes été administrées oralement. Les sujets qui servirent à l'expérimentation

étaient des hommes et des femmes âgés de dix-neuf à quarante-cinq ans, des noirs et des blancs. A dix sujets on administra des placebos au dextrose, sans qu'ils ne le sachent. Ceux-ci répondirent négativement à l'expérience. Les treize substances se sont placées dans l'ordre suivant, au point de vue de leur efficacité : bédryl, pyribenzamine, néo-antergan, hydrilline, théphorine, diatrin, triméton, décapryn tagathen, chlorhydrate de thénylène, histadyl, néohétramine, antistine. Le chlortriméton s'est montré complètement inefficace.

Certaines de ces substances ont fait varier le seuil d'histaminique, d'un jour à l'autre. D'autres sont restées absolument inertes, pendant toute la durée de l'expérience. Pour éliminer le défaut d'absorption intestinale de la drogue, celle-ci fut administrée par voie intraveineuse, mais elle ne se montra pas plus active que par la voie buccale. Il semble donc que plusieurs de ces médicaments agissent par leur action sympathicomimétique et antispasmodique plutôt que par leur action antihistaminique véritable. Il existe encore beaucoup d'inconnu dans ce domaine.

Il semble encore que les substances les plus actives soient aussi celles qui offrent le plus d'inconvénients.

Sylvio LEBLOND.

F. L. LIEBOLT. **Les déchirures du ménisque interne.** *The surgical clinics of North America*, 31 : 555, (avril) 1950.

La déchirure du ménisque interne est la plus fréquente des lésions importantes du genou : c'est sa disposition anatomique qui fait qu'il est lésé plus souvent que le ménisque externe. En effet, il est attaché au ligament latéral interne et il ne peut suivre le mouvement de rotation du tibia, alors que le ménisque externe est libre.

La déchirure longitudinale est la plus fréquente, mais toutes les variétés de lésions peuvent se rencontrer.

Un violent traumatisme entraînera une déchirure longitudinale, alors qu'un accident moins sérieux donnera une simple fissure ou une déchirure des cornes antérieures ou postérieures. C'est surtout quand, le pied se trouvant comme fixé, le fémur tourne en dedans que le ménisque se trouve coïncé et déchiré.

Les symptômes sont la faiblesse, la sensation de dérangement interne, l'instabilité du genou que l'on rencontre plus souvent que le blocage. Ces troubles entraînent du gonflement. Le porteur d'une lésion méniscale n'aime pas la marche sur un terrain inégal ni les escaliers.

L'interrogatoire du malade aide beaucoup au diagnostic, car, souvent, lors de l'examen, on ne constate rien et, cependant, on peut parfois faire le diagnostic de cette déchirure.

A l'examen. Il y a gonflement du genou ; celui-ci contient du liquide jaunâtre clair ou avec grumeaux, dans les cas chroniques. La douleur sur l'interligne interne doit être distinguée d'une lésion du

ligament latéral interne. S'il y a lésion méniscale, le fait de forcer le genou en hyperextension réveillera de la douleur sur le ménisque, de même pour l'abduction forcée. Le blocage peut se rencontrer et se rencontre souvent et il faut savoir comment réduire ce blocage. L'auteur décrit sa technique.

Traitement. A. *Conservateur.* Ne jamais opérer, tout de suite, un patient dont le genou bloque pour la première fois, mais bander le genou : pansement froid, pendant quarante-huit heures, suivi d'aspiration, parfois, mais aussi de pansements chauds, de massage et de marche, ensuite. Liebolt n'aime pas le plâtre.

B. *Chirurgical.* Il faut intervenir si le blocage, l'instabilité, se répètent trop souvent ; alors, c'est l'ablation du cartilage qu'il faut faire. L'arthrotomie doit être faite avec un tourniquet. Une large incision n'est pas nécessaire ; une ouverture longitudinale de six, à huit centimètres sur l'interligne suffit et l'auteur est tout à fait opposé à ce que l'opérateur mette la main dans l'articulation. Faut-il enlever la portion déchirée seule, ou le ménisque au complet ? L'auteur croit qu'il suffit d'enlever la portion déchirée. Les mouvements sont commencés, le lendemain de l'opération, et, le septième ou le huitième jour, le malade pourra se lever. Le plâtre ne semble pas utile après l'opération.

Le pronostic d'un genou ménisectomisé est aussi bon que l'ablation d'un appendice dans l'abdomen. Les mauvais résultats sont le fait d'un diagnostic inexact, de l'infection, de l'immobilisation prolongée ou d'une faute de technique.

L.-P. Roy.

CHRONIQUE, VARIÉTÉS ET NOUVELLES

Le docteur Roger Gaudry aux États-Unis

Le 24 août, le docteur Roger Gaudry, professeur de chimie générale et organique à la Faculté de médecine, a donné une causerie devant les membres de la *New England Association of Chemistry Teachers*, qui tenaient cette année leur réunion estivale à l'université du Connecticut. Le docteur Gaudry était le premier étranger à être invité à adresser la parole devant les membres de cette association. Il avait choisi comme sujet de sa causerie *Recent advances in the field of amino acids syntheses*.

Après avoir rappelé brièvement l'importance biologique des acides aminés, ainsi que le rôle que jouent ces substances à l'état pur dans les recherches en nutrition, et sur le métabolisme des protéines, le docteur Gaudry a passé en revue quelques-unes des méthodes récemment mises au point pour la synthèse en quantités importantes de quelques acides aminés naturels. Il a en particulier développé les études faites dans son propre laboratoire sur la préparation d'acides aminés par l'intermédiaire des hydantoïnes. Après avoir passé en revue ses travaux sur l'alanine, la valine, la leucine, l'isoleucine, la méthionine, la lysine, l'ornithine, la proline, la sérine, la cystine, la phénylalanine et la tyrosine, le docteur Gaudry a rappelé les circonstances qui ont amené la préparation d'un antagoniste biologique de la lysine : l'hexahomosérine, ainsi que la tendance actuelle de ses recherches, à savoir : l'obtention d'antagonistes d'autres acides aminés indispensables.

L'étude de ces antagonistes, en plus d'offrir un grand intérêt théorique pour la compréhension du métabolisme des protéines, présente un champ nouveau d'investigation dans le cadre des substances pouvant ralentir ou modifier leur synthèse biologique.

Retour d'Europe

Le docteur Jean-Louis Bonenfant, F.R.C.P. (C), assistant à l'Institut d'anatomie pathologique de la Faculté de médecine et au laboratoire de l'Hôtel-Dieu de Québec, est récemment revenu de Paris où il a étudié durant un an sous la direction du professeur Oberling, à l'Institut du Cancer de Villejuif.

Le docteur Roland Saucier, de la promotion 1948, est entré en fonction dans le nouveau département de psychiatrie à l'Hôtel-Dieu Saint-Vallier de Chicoutimi, après avoir étudié deux ans à Paris sous la direction du professeur Delay.

Présidence au docteur Émile Gaumond

Le docteur Émile Gaumond, professeur titulaire de dermato-syphiligraphie à la Faculté, a été élu président de la *Canadian Dermatological Association*, lors du congrès tenu à Québec, au printemps dernier. Plus d'un titre lui méritait cet honneur : il est, en effet, chef des Services de dermatologie à l'Hôtel-Dieu, à l'Hôpital Saint-Sacrement et à l'Hôpital Saint-Michel-Archange, en plus d'être consultant à l'Hôpital des Anciens Combattants. Depuis 1941, date de son titulariat, il s'est occupé, de concert avec les autorités municipales et provinciales, civiles et militaires, d'organiser la lutte contre les maladies vénériennes et particulièrement la syphilis, et l'on connaît les merveilleux résultats qu'il a obtenus de cette collaboration légale et scientifique.

Lutte anticancéreuse

Deux bourses ont été attribuées à des médecins de la province de Québec par les clubs Kinsmen, de concert avec la Société canadienne du Cancer, pour des recherches sur le cancer.

Le docteur Jean Bouchard, professeur agrégé de radiologie de l'université McGill et attaché à l'Hôpital Royal Victoria, poursuivra ses études sur le traitement des cancers externes par les rayons X, à bas voltage et les isotopes radioactifs ; le docteur Paul-Émile Côté, attaché à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, fera un voyage d'étude d'un an en Europe et visitera les centres anticancéreux de Grande-Bretagne, des Pays scandinaves et de France.

Emploi d'un nouveau médicament contre la tuberculose dans Québec

Le gouvernement fédéral vient d'affecter une somme de \$60,000, prise à même ses subventions à l'hygiène, pour aider à lutter contre la tuberculose dans la province de Québec. Avec cette somme, on achètera de l'acide para-aminosalicylique, médicament nouveau que l'on emploie avec la streptomycine dans le traitement de la tuberculose.

C'est ce que vient d'annoncer, à Ottawa, l'hon. Paul Martin, ministre de la Santé nationale et du Bien-être social, qui a ajouté que cette subvention fait suite à un projet lancé au cours du dernier exercice financier, et dont le coût s'élevait à près de \$50,000.

Les médecins du ministère fédéral de la Santé déclarent que l'emploi de l'acide para-aminosalicylique — ordinairement désigné par l'abréviation P.A.S. — constitue maintenant une méthode bien établie dans le traitement de la tuberculose. Bien que les recherches sur la totalité de son effet se poursuivent encore, les derniers rapports indiquent que le P.A.S. ralentit le développement du bacille de Koch. L'emploi de cette substance avec la streptomycine a plus d'effet que l'administration de chaque produit séparément. Par conséquent, si l'on se sert du P.A.S., les doses de streptomycine peuvent être plus faibles et la possibilité d'effets toxiques de cet antibiotique est moins à craindre.

En vertu du plan fédéral pour l'expansion des mesures de lutte antituberculeuse, la streptomycine est déjà mise gratuitement à la disposition des sanatoriums de tout le pays pour le traitement des malades qui pourraient en bénéficier. Quelques provinces, y compris l'Ontario, la Saskatchewan et l'Alberta, emploient aussi des deniers fédéraux pour acheter du P.A.S.

Retour du docteur Dugal

Le docteur Ls-Paul Dugal, o.b.e., professeur titulaire de physiologie de l'acclimatation à la Faculté de médecine de Laval, arrive d'un séjour de trois mois en Europe, après avoir visité plusieurs pays dont la France, l'Italie, la Norvège et la Suède. Il participa au Congrès international de physiologie à Copenhague, Danemark, en y présentant, en français, un travail, intitulé : *Relations entre l'acide ascorbique et la fonction surrénalienne*, travail basé sur ses recherches antérieures et tendant à montrer son orientation nouvelle.

L'on se rappelle que, l'an dernier, le professeur Dugal a prononcé de brillantes conférences sur ses recherches en acclimatation non seulement au congrès d'Oxford, où il parlait en anglais, mais aussi devant les professeurs des universités de Paris, Bruxelles, Genève et Rome. Cette

année, il a participé à des *symposia* organisés par les professeurs et assistants dans différents centres de recherches : avec M. Pierre Drach, à la Station biologique Roscoff ; avec le professeur Giroux au Département d'embryologie de la Faculté de médecine de Paris ; avec le professeur Frandpierre au Centre d'études biologiques de l'armée de l'air à Paris.

Le professeur Dugal a ramené toute sa famille qui avait vécu un an à Paris et il a repris la direction de l'Institut de Biologie humaine à la Faculté de médecine de Laval.

Le docteur Richard Lessard à Paris

Le docteur Richard Lessard, F.R.C.P. (c), professeur de pathologie médicale et président du Bureau médical de l'Hôtel-Dieu de Québec, est parti en Europe afin d'assister au premier Congrès international de cardiologie et de médecine interne à Paris.

En voyage d'études

Le docteur André Desmarais, assistant universitaire au Département de physiologie de l'acclimatation, Institut de biologie humaine, est allé à l'université Harvard poursuivre sa formation scientifique, grâce à une bourse de la fondation Rockefeller. C'est sous la direction du docteur Dawson qu'il étudiera particulièrement l'histologie des glandes endocrines en rapport avec l'avancement des recherches qu'il poursuit avec le docteur Louis-Paul Dugal.

Nouveau poste au docteur Marcel Langlois

Le docteur Marcel Langlois, professeur titulaire de pédiatrie, qui nous avait quitté pour occuper le poste de directeur des études sur l'assurance-santé, au ministère de la santé nationale et du bien-être social, vient d'accepter la charge de directeur médical de l'Hôtel-Dieu Saint-Joseph, d'Edmundston, N.-B.

Pierre JOBIN.



*Page(s) manquante(s)
ou non-numérisée(s)*

Veillez vous informer auprès du personnel de BAnQ
en utilisant le formulaire de référence à distance, qui se trouve en ligne :

https://www.banq.qc.ca/formulaires/formulaire_reference/index.html

ou par téléphone **1-800-363-9028**

**Bibliothèque
et Archives
nationales**

Québec 