

## ENDOCRINOLOGIE

### SOMMAIRE

Antonio MARTEL..... QUELQUES NOTES SUR L'ÉVOLUTION DE L'EN-  
DOCRINOLOGIE..... page 578

#### LABORATOIRE

Alfred BONGIOVANNI..... THE VALUE OF URINARY PREGNANETRIOL  
LEVELS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT  
OF THE ADRENOGENITAL SYNDROME..... page 582

Guy SAUCIER et Frederic C.  
BARTTER..... L'ÉVALUATION HORMONALE DE LA CORTICO-  
SURRÉNALE..... page 590

Jean-Marie LOISELLE..... L'IODE PROTÉIQUE DU SÉRUM..... page 606

#### THÉRAPEUTIQUE

Charles PLAMONDON..... LA THÉRAPEUTIQUE DE QUELQUES TROUBLES  
DE LA THYROÏDE..... page 614

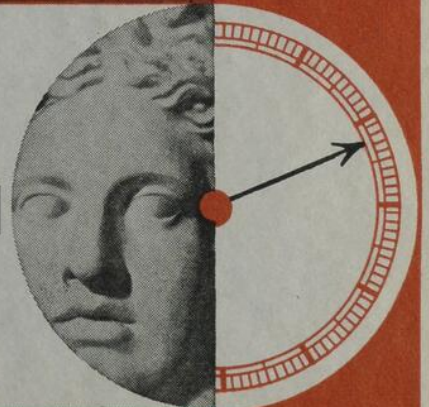
Claude CATELLIER et Jacques  
BRUNET..... L'ÉVOLUTION DU TRAITEMENT DU DIABÈTE  
SUCRÉ..... page 627

Antonio MARTEL..... LE TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ..... page 640

#### ENDOCRINOLOGIE EXPÉRIMENTALE

Jean-Yves McGRAW..... LA RÉGULATION DE LA RÉSISTANCE CAPIL-  
LAIRE..... page 643

AFILLON  
diminue le poids du complexe poids  
AFILLON



# Rovamycine

SPIRAMYCINE

*l'antibiotique qui produit*

*des concentrations TISSULAIRES élevées et durables*

Capsules	250 mg. et 400 mg.
suspension pédiatrique	125 mg. de base par 5 ml. (c. à thé)
suppositoires	500 mg.
pommade dermatologique	2% de base
pommade ophtalmique	1% de base

MÉDICAMENT DE CHOIX

DES INFECTIONS À GERMES GRAM-POSITIFS



**Poulenc** LIMITÉE

8580 Esplanade, Montréal

# LAVAL MÉDICAL

VOL. 28

N° 5

DÉCEMBRE 1959

## INTRODUCTION

---

*L*E Laval médical est heureux de présenter à ses lecteurs un numéro spécial sur l'endocrinologie, pour lequel il a pu s'assurer le concours de maîtres réputés, tels que le docteur Alfred Bongiovanni, de la section d'endocrinologie du département de pédiatrie de l'Hôpital de Philadelphie, et le docteur Frederic C. Bartter de la section d'endocrinologie clinique du National Heart Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.

Le docteur Antonio Martel, professeur titulaire de clinique propédeutique médicale, les docteurs Jean-Marie Loïselle, Charles Plamondon, Jacques Brunet, Guy Saucier, Claude Catellier et Jean-Yves McGraw nous ont apporté une contribution locale en traitant de l'utilisation de certains procédés de laboratoire et de l'évolution de la thérapeutique en clinique endocrinologique moderne.

La direction du Laval médical désire remercier tous ces collaborateurs et tout particulièrement les docteurs Charles Plamondon et Jacques Brunet qui lui ont apporté leur concours bénévole dans la préparation de ce numéro spécial.

LA RÉDACTION

---

## QUELQUES NOTES SUR L'ÉVOLUTION DE L'ENDOCRINOLOGIE

par

Antonio MARTEL

*professeur titulaire de clinique propédeutique médicale,  
assistant dans le Service de médecine de l'hôpital du Saint-Sacrement*

---

L'endocrinologie est une science relativement jeune qui vient à peine de franchir sa « période classique ».

Les premières connaissances acquises dans ce domaine furent le fruit du travail des anatomistes. Subséquemment, grâce à l'expérimentation physiologique, on a pu analyser les insuffisances causées par l'ablation des glandes endocrines. Les observations de la clinique, en montrant l'existence des syndromes endocriniens, ont provoqué et rendu possibles les rapides progrès réalisés dans le domaine de la physiologie des glandes endocrines.

Si la plupart des affections endocriniennes furent décrites assez tôt, de façon plus ou moins exacte, ce n'est qu'au cours du dernier siècle que leur étiologie véritable fut reconnue.

On peut dire que l'histoire de l'endocrinologie a véritablement commencé en 1849, lorsque le physiologiste Berthold a fourni la preuve de l'existence d'une sécrétion interne en pratiquant des essais sur le coq.

Les premières applications thérapeutiques de l'endocrinologie furent probablement l'ingestion d'organes glandulaires crus. Les expériences que fit, sur lui-même, en 1889, Brown-Séquard, à 72 ans, servirent de

point de départ à toute l'hormonothérapie expérimentale. Les travaux subséquents de Dartigues, Voronoff et Lespinasse agrandirent considérablement le champ de l'expérimentation scientifique.

Après les travaux de Berthold, en 1849, qui servirent de fondement expérimental à l'endocrinologie, de nombreuses contributions importantes furent apportées progressivement par d'autres chercheurs. En 1855, le physiologiste français Claude Bernard décrivit la dualité des fonctions externe et interne du foie. Et la même année, le médecin anglais Thomas Addison décrivit la maladie qui porte son nom.

En 1901, Thomas Bell Aldrich réussit à isoler sous forme cristalline l'hormone de la médullo-surrénale : l'adrénaline.

La découverte de l'insuline, par Banting et Best, en 1921, marqua un progrès déterminant en endocrinologie.

Mais, en réalité, les grandes études hormonologiques ne commencèrent qu'en 1925.

L'insuline qu'avait isolée Banting, fut préparée, sous forme cristalline, par John Jacot Abel en 1926. Le même année, Zondek et Aschheim prouvèrent l'existence d'hormones hypophysaires. C'est à la même période, qu'on a réussi à extraire des urines des substances œstrogéniques actives et que Butenandt isola l'androstérone et la progestérone.

Les années 1934-35 marquèrent une nouvelle étape importante dans le domaine de l'endocrinologie : celle de l'étude des hormones cortico-surrénales. Mason, Kendall et Hench découvrirent successivement la désoxycorticostérone, la corticostérone et la cortisone. Depuis 1937, on a établi la constitution de près de soixante stéroïdes tirés du cortex surrénalien.

La découverte de ces hormones corticales apporta à la clinique des armes jusqu'alors insoupçonnées, dans le traitement de l'arthrite, de la goutte, de l'insuffisance surrénalienne, des maladies du sang et de divers états allergiques.

Entre les années 1940 et 1950, des progrès rapides furent enregistrés dans l'étude et la découverte d'hormones albuminoïdes. Grâce à la chimie des protides, on a pu obtenir, sous forme pure, l'insuline, l'hormone de maturation folliculaire, l'hormone de lutéinisation, la prolactine, l'hormone thyrotrope et la corticotropine.

Depuis les dix dernières années, les recherches en endocrinologie ont pris une orientation nouvelle. On a mis à point de nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle des glandes endocrines. Et les travaux de la chimie organique ont permis la découverte d'hormones naturelles et synthétiques qui ont étendu le rayonnement de l'endocrinologie et multiplié ses possibilités thérapeutiques.

C'est ainsi qu'à partir de la cortisone, on découvrit graduellement l'hydrocortisone, le prednisone, le prednisolone et, tout récemment, le dexaméthasone. L'aldostérone est la dernière addition à cette famille des hormones cortico-surrénales.

Depuis 1942, des progrès importants furent réalisés dans le domaine de l'exploration de la glande thyroïde. Jusqu'à cette date, on utilisait surtout l'épreuve du métabolisme basal qui est un test indirect de la valeur du corps thyroïde, parce qu'il n'explore que les combustions périphériques. L'étude des fonctions thyroïdiennes est beaucoup plus précise depuis qu'on utilise soit le dosage de l'iode protéique, qui mesure l'action métabolique de la thyroxine, soit la fixation de l'iode radioactif, qui explore l'activité du système enzymatique thyroïdien lui-même.

L'iode radio-actif, en plus de servir comme traceur, est maintenant utilisé, avec avantages, dans le traitement de certains cas de thyrotoxicose et du cancer thyroïdien.

Les noms de plusieurs canadiens sont liés à des contributions valables pour l'avancement de l'endocrinologie.

Banting et Best, lorsqu'ils isolèrent l'insuline en 1921, apportèrent un changement radical dans le traitement du diabète.

Collip, de son côté, modifia complètement la thérapeutique de l'insuffisance parathyroïdienne lorsqu'il découvrit la parathormone en 1925.

Hans Sélyé est certainement celui qui, depuis les 15 dernières années, a fourni les travaux et les découvertes les plus importants en endocrinologie. Ses travaux sur le *stress*, sa description du syndrome général d'adaptation et les techniques d'exploration glandulaire qu'il a mises à point ont une valeur scientifique internationale.

Il faut également mentionner les travaux de J. S. L. Browne, de Montréal, tout particulièrement sur le pregnandiol.

Le nom d'un Canadien français mérite d'être particulièrement souligné : Jacques Genest, dont les travaux sur l'aldostérone et l'hypertension artérielle ont étendu considérablement nos connaissances dans la physiopathologie de certains syndromes cortico-surréaliens.

Malgré les progrès rapides qu'a marqués récemment l'endocrinologie, il reste beaucoup de problèmes à résoudre. Nos connaissances sont encore insuffisantes en ce qui concerne le métabolisme des hormones. Les chercheurs en endocrinologie ont un vaste champ d'investigation ; il reste à éclaircir comment et à partir de quelles substances les hormones s'élaborent et comment l'organisme détruit ces hormones.

C'est tout un programme de recherche auquel s'acharnent ceux qu'intéresse l'avancement de l'endocrinologie.

---

# LABORATOIRE

---

## THE VALUE OF URINARY PREGNANETRIOL LEVELS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE ADRENOGENITAL SYNDROME \*

by

Alfred BONGIOVANNI, B.S., M.D.

*Endocrine division, Hospital of Philadelphia, Department of pædiatrics,  
University of Pennsylvania*

---

Following the isolation of 3-alpha.17-alpha-20-alpha pregnanetriol from the urine of patients with the adrenogenital syndrome due to congenital adrenocortical hyperplasia (6 and 10), it was shown that this steroidal metabolite was uniformly present in large amounts in the urine of virtually all patients with the disorder (1). It has been pointed out in previous publications that the presence of this steroid indicates a metabolic defect in 21-hydroxylation and hence its value is more specific than the elevation of the 17-ketosteroids alone. As has been recorded earlier, in the hypertensive form of the disease, the defect is different and the pregnanetriol is less elevated (7).

---

\* This work has been supported by grants from the Division of Arthritis and Metabolic Disease, U.S. Public Health Service [A-619 (C5)] and the American Cancer Society, Inc. (P-5B).

This monograph is written to detail certain advantages of the urinary pregnanetriol levels in the diagnosis and management of children with this disorder (the non-hypertensive variety). Certain illustrative examples are included. The method for measuring the urinary 17-ketosteroids employs acid hydrolysis of suitable aliquots of 24 hours urine collections and the Zimmermann reaction after Wilson (13) with modifications found advantageous in this laboratory (5). The urinary corticoids were measured by the technique of Silber and Porter (11). A method devised by the author for the measurement of urinary pregnanetriol was used (2). Urine levels are shown in Table I.

TABLE I  
*Pregnanetriol in human urine (mg. per day)*

AGE (years)	NORMAL		ADRENAL HYPERPLASIA	
	Mean	Range	Mean	Range
0-2.....	0	0	2,6	0,5-5,0
2-6.....	0,2	0-0,8	6,3	2,5-14,7
7-16.....	0,6	0,3-1,1	16,7	5,5-40,0
over 16.....	1,5	0,2-3,5	33,1	8,4-60,0

CASE ILLUSTRATIONS

*Case I:*

A male infant was seen at 9 days of age because of repeated shock and dehydration since the fourth day of life requiring almost constant saline infusions. Although on physical examination, the penis appeared somewhat large and the glans penis, as well as the areolae, were moderately pigmented, none of these signs were entirely convincing. The birth weight was 3,5 kilograms. It was believed that the infant might be

suffering from the salt-losing type of the adrenogenital syndrome. A 24 hour collection of urine was obtained which revealed the following levels of steroid hormonal metabolites : corticoids, none ; 17-ketosteroids 1,9 mg./day ; pregnanetriol, 1,4 mg./day. Following the administration of cortisone acetate and desoxycorticosterone there was a complete recovery from the symptoms. The treatment was conducted as outlined by Wilkins (12). Ten days after the initiation of therapy the urinary 17-ketosteroids were 1,2 mg./day and the pregnanetriol was zero.

*Discussion.* In early infancy the urinary neutral 17-ketosteroids are often not so clearly elevated as to be of diagnostic value. It would be difficult to describe those levels recorded for this patient as absolute evidence of the adrenogenital syndrome. On the other hand, pregnanetriol is virtually absent from the urine of infants (see Table I) and the amount noted is definitively indicative of the adrenal disorder. Following the initiation of therapy, the urinary 17-ketosteroids fell slightly. It is impossible to assess accurately small differences in this group of compounds and the adequacy of therapy, aside from the good clinical response, cannot rest upon this determination alone in this instance. On the other hand, the disappearance of the pregnanetriol is evidence of adrenocortical suppression. It should be noted that corticoids were absent by the technique employed, as result in accord with the concept of the defect in hydrocortisone biosynthesis (4).

*Case II :*

A boy, aged 8 years, was seen with the complaint of sexual precocity. He had rapid penile development since the age of 6 years with the appearance of pubic and axillary hair at 7 years. Available data indicated that his physical growth had been rapid since the age of 4 years and his height age at the time of examination was 11½ years (228 cms). The weight was 41 kilograms. A bone age, employing multiple centers, was 13 years. In addition to the sexual precocity, the testes while not as large as would have been anticipated in constitutional sexual precocity, were beyond the infantile size (2,0 × 1,4 cms.). The urinary steroid studies were as follows : corticoids, 1,5 mg./day ;

the administration of cortisone acetate, the 17-ketosteroids fell to 6,0 and the pregnanetriol to 1,0.

*Discussion.* The differential diagnosis in this case lay between constitutional sexual precocity and either congenital adrenocortical hyperplasia or a virilizing adrenal tumor. The 17-ketosteroids, although elevated for age, were not inconsistent with constitutional sexual precocity. In most patients this age with the adrenogenital syndrome and without treatment, the 17-ketosteroids exceed the normal adult limits. When this is so, and in the absence of a palpable testicular tumor one can deduce that an adrenal disorder is likely. In the described boy, the testes were moderately enlarged, as sometimes occurs in the adrenogenital syndrome (12), so that the gonads could not be ruled out as a source of the symptoms and 17-ketosteroids. However the presence of pregnanetriol served as an excellent index of adrenocortical hyperactivity. The administration of cortisone acetate with the consequent diminution in both 17-ketosteroids and pregnanetriol, confirmed the diagnosis of the adrenogenital syndrome due to adrenocortical hyperplasia. In the female patient, such confusion is unlikely to occur. The heterosexual alterations with an overproduction of androgens in a girl of similar age would direct one's attention to the adrenal gland; in addition, there is likely to be some degree of congenital masculinization of the external genitalia which aids in the diagnosis. The pregnanetriol would be elevated in both sexes. It is in the occasional young male patient, with some degree of testicular enlargement, that the urinary pregnanetriol level is of great help. The urinary corticoid level was below the normal limits (0,1-0,2 mg./kg/day) but this group of 21-hydroxylated compounds was not entirely absent. As has been described earlier, the defect in synthesis is rarely complete and some hydrocortisone may be formed at the expense of adrenocortical hyperactivity (4). In contrast, none was present in case I, a « salt-loser ». Previous work from this department has shown that the « salt-losing » form is accompanied by the most severe interruption in hydrocortisone biosynthesis and in those patients with this complication, virtually no corticoids are found in the urine. Both the uncomplicated and salt-losing forms show increased amounts of pregnanetriol in the urine.

*Case III :*

A 2 years old female with ambiguous external genitalia was referred to this clinic with the established diagnosis of congenital adrenocortical hyperplasia. Her local physician was confused because the use of large doses of cortisone acetate (up to 200 mg. daily, intramuscularly) had failed to reduce the 17-ketosteroids below 4,0 mg./day. In fact, for one week, he employed as much as 300 mg. cortisone acetate daily, during which time the 17-ketosteroids rose to 5,5 mg./day. In the belief that she was not well controlled, the physician found himself in a dilemma. On physical examination, the child was extremely Cushingoid. There was partial fusion of the labia majora and only slight enlargement of the clitoris, however the latter was said to have been larger in the first months of life. The first 24-hour urine collection revealed 4,0 mg. 17-ketosteroids /day and no pregnanetriol. This specimen was obtained only 48 hours after the last 200 mg. intramuscular dose of cortisone acetate. Three weeks after the withdrawal of treatment, the urinary 17-ketosteroids were 6,8 mg./day and the pregnanetriol 5,7 mg./day. The subsequent use of cortisone acetate, 35 mg. intramuscularly, every third day, reduced the 17-ketosteroids to 2,0 mg. and the pregnanetriol to zero.

*Discussion.* The various corticoids employed for the treatment of the adrenogenital syndrome are in part excreted into the urine as 17-ketosteroids. For this reason, it is often impossible to achieve levels of neutral 17-ketosteroids believed to be consistent with adequate suppression. On occasion, the physician will use increasingly larger doses (as above), in which event the 17-ketosteroids may rise even higher due to the increased amounts of corticoids converted to such metabolites. Since such therapeutic compounds are not converted to pregnanetriol, the latter serves as a reliable index of adrenal suppression. In any event, it is unwise to employ very large doses of cortisone or its analogue solely for the sake of reducing the urinary 17-ketosteroids. The question may arise that certain of the newer corticoids, which are far more potent, should be employed since they would contribute little if any metabolic end-products to the urinary 17-ketosteroids. However cortisone or hydrocortisone remain the drugs of choice for this condition, since the disease requires « replacement » type therapy with all of the accompany-

ing side-actions of physiologic steroids and the newer highly active compounds have no more place in this disorder than in Addison's disease.

*Case IV :*

A 19 year old female with the adrenogenital syndrome, recognized 12 years previously, had been adequately controlled with intramuscular cortisone acetate for seven years. Her treatment was withdrawn in order to study the effects of certain newer compounds. This procedure was followed repetatively in the course of a year. Before initial withdrawal, the urinary 17-ketosteroids were 6,4 mg./day and the pregnanetriol 1,1 mg./day. Eight days after withdrawal, the 17-ketosteroids remained unchanged and the pregnanetriol had risen to 8,2 mg./day. Sixteen days later, there was a clear rise of 17-ketosteroids to 16,0 mg./day and the pregnanetriol was then 27,0 mg./day. On various occasions, following withdrawal of treatment, this patient demonstrated a rise in urinary pregnanetriol prior to the rise in neutral 17-ketosteroids.

*Discussion.* In several similar studies in this department, following the deliberate or negligent withdrawal of treatment, the pregnanetriol tended to rise within ten days whereas the 17-ketosteroids required fourteen to twenty-six days before they increased significantly.

#### COMMENTS

It is not recommended that the measurement of 17-ketosteroids be abandoned in the diagnosis and treatment of the adrenogenital syndrome due to congenital adrenal hyperplasia. Their value has been established as described by Wilkins (4). Rather, it is recommended that both the 17-ketosteroids and pregnanetriol levels be used. The case illustrations were selected to demonstrate special instances wherein the pregnanetriol proved to be of more definitive assistance in the diagnosis or treatment of the disease. Pregnanetriol probably arises only from the adrenal cortex, whereas 17-ketosteroids may also arise from the gonads or administered corticoids. The various advantages of pregnanetriol determinations cited in the illustrations may be summarized as follows.

During the first few weeks of life, infants with congenital adrenocortical hyperplasia often demonstrate only moderate rises in 17-ketosteroids and in this age group it is sometimes difficult to assign significance to this group of compounds alone. When, however, pregnanetriol is identified — even in small amount — by the method employed (2), this has great significance since it is absent from the urine in the first two years of life (Table I). In certain pre-puberal male patients with the disorder, which is sufficiently mild so that it does not manifest itself in infancy, the problem of differentiating constitutional sexual precocity arises. The urinary 17-ketosteroids alone may serve the purpose if they are elevated well above the maximal normal adult male range. However when they are within the male adult range, the problem is not solved. The presence of urinary pregnanetriol in increased amounts is then helpful. In assessing adequate treatment, if the 17-ketosteroids appear to be higher than desirable in a given patient, the pregnanetriol may serve as a better index of suppression since the 17-ketosteroids may arise, in part, from the treatment itself. Finally, we have noted that when treatment lapses, the pregnanetriol is likely to rise before the 17-ketosteroids and gives an earlier indication of cessation of therapy.

Although our greatest experience has been with pregnanetriol, it must be added that Finklestein (8) later made similar observation with respect to the presence of 11-ketopregnanetriol in the urine of patients with the adrenogenital syndrome. This steroid should serve the same purpose and present the same advantages described for pregnanetriol. In addition, Finklestein (4) finds that 11-ketopregnanetriol is never increased in adrenocortical tumor whereas pregnanetriol may be. This suggests that 11-ketopregnanetriol may prove to be a means of differentiating adrenocortical tumors from hyperplasia. For reasons presented elsewhere (3), we believe it is too early to make absolute claims with respect to the differentiation of tumor and hyperplasia for either steroid and the best proof of hyperplasia would still lie in the suppression of either or both compounds, in addition to the 17-ketosteroids, upon the administration of cortisone or its analogies.

## SUMMARY

Certain experiences with the use of urinary pregnanetriol levels in the diagnosis and treatment of the adrenogenital syndrome have been described. These have particular value, in addition to the 17-ketosteroids, in some situations. The urinary pregnanetriol levels are especially helpful in establishing the diagnosis in infancy, pre-puberal males with delayed development of symptoms, and in assessing the adequacy of treatment. Another adrenocortical metabolite, 11-ketopregnanetriol, may serve the same purpose.

## REFERENCES

1. BONGIOVANNI, A. M., *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **92** : 244, 1953.
  2. BONGIOVANNI, A. M., *Anal. Chem.*, **30** : 388, 1958.
  3. BONGIOVANNI, A. M., *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, submitted for publication.
  4. BONGIOVANNI, A. M., and EBERLEIN, W. R., *Pædiatrics*, **21** : 661, 1958.
  5. BONGIOVANNI, A. M., EBERLEIN, W. R., and THOMAS, P. Z., *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **17** : 331, 1957.
  6. BUTLER, G. C., and MARRIAN, G. F., *J. Biol. Chem.*, **119** : 565, 1937.
  7. EBERLEIN, W. R., and BONGIOVANNI, A. M., *J. Biol. Chem.*, **223** : 85, 1956.
  8. FINKLESTEIN, M., and GOLDBERG, S., *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **17** : 1063, 1957.
  9. FINKLESTEIN, M. and SHØENBERGER, J., *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, **19** : 608, 1959.
  10. MASON, H. I., and KEPLER, E. J., *J. Biol. Chem.*, **161** : 235, 1945.
  11. SILBER, R. H., and PORTER, C. C., *Methods of biochemical analysis*, vol. 4, p. 139, Interscience Publishers, 1957.
  12. WILKINS, L. *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*, 2<sup>nd</sup> Ed., Chas. Thomas, Springfield, Ill., 1958.
  13. WILSON, H., *Arch. Biochem. & Biophys.*, **52** : 217, 1954.
-

## L'ÉVALUATION HORMONALE DE LA CORTICO-SURRÉNALE

par

Guy SAUCIER \* et Frederic C. BARTTER

*Section of clinical endocrinology, National Heart Institute,  
National Institutes of Health, Bethesda, Maryland*

---

### INTRODUCTION

Le diagnostic clinique des dysfonctions surrénaliennes à leur phase floride est relativement facile : le facies lunaire du Cushing, le teint foncé de l'addisonnien sont connus même du stagiaire. Mais le diagnostic précoce de ces affections, avant l'apparition des stigmates, est un défi constant pour l'interniste. Comment affirmer une hypofonction chez un patient hypotendu et fatigué ? Comment nier une suspicion d'hyperfonction chez une femme obèse, hirsute et aménorrhéique ? Ce défi peut devenir un dilemme lorsqu'on envisage une surrénalectomie bilatérale comme traitement d'une maladie de Cushing, décision qui ne se prend pas à la légère.

Les méthodes d'investigation clinique de la surrénale se multiplient sans arrêt : chromatographie sur papier ou sur colonne de plasma et d'urine, évaluation du taux de sécrétion ou de la demi-vie biologique au moyen de stéroïdes marqués. Ces techniques très précises sont hautement spécialisées et requièrent un personnel entraîné prêt à y consacrer beaucoup de temps. Actuellement les tests les plus employés reposent

---

\* Boursier en recherche médicale, Conseil national des recherches, Canada.

sur le dosage des 17-hydroxycorticoïdes et des 17-cétostéroïdes urinaires : la valeur de ces dosages est très acceptable en clinique et leur interprétation, bien que limitée, n'offre pas trop de difficultés.

#### APERÇU PHYSIOLOGIQUE

Dans les conditions normales, l'hypothalamus, sensible à la baisse du niveau circulant d'hydrocortisone, incite l'hypophyse à sécréter plus de corticotrophine ; la surrénale répond à la stimulation par l'ACTH en synthétisant plus de corticoïdes. La remontée du niveau sanguin d'hydrocortisone inhiberait l'*adrenostat* hypothalamo-hypophysaire pour compléter le circuit, à type *feedback*.

La surrénale sécrète plus de dix stéroïdes différents, que l'on peut grouper en trois séries selon leur action métabolique prédominante. Les prototypes en seraient :

- a) L'aldostérone (rétention de sel) ;
- b) L'hydrocortisone (gluconéogénèse à partir des protéines) ;
- c) L'androstènedione (anabolisme protéinique).

Ces substances hormonales sont transportées dans le sang soit à l'état libre, soit liées aux alpha-globulines, pour être ensuite utilisées par les tissus, catabolisées en composés di-hydrogénés et tétra-hydrogénés, puis conjuguées en glycuronides ou sulfates avant d'être excrétées par le rein.

Le rôle physiologique, ou pathologique, de chacune de ces molécules hormonales n'est pas encore déterminé chez l'homme. Les différentes phases du métabolisme de l'hydrocortisone sont maintenant établies, le contrôle de la sécrétion d'aldostérone sera bientôt un mécanisme connu. Le mode d'action des stéroïdes au niveau tissulaire semblerait lié à un cycle de transport d'ions H. Certains métabolites reconnus d'abord comme inactifs se révèlent maintenant intéressants : libre dans le plasma, l'étiocolanolone est pyrogénique ; l'androstérone aurait une action hypocholestérolémiante. Les effets qualitatifs et quantitatifs de la masse des catabolites cortico-surrénaliens n'ont pas encore été précisés : on n'a pas isolé, par exemple, de stéroïde en cause dans l'hirsutisme.

Il est bon de noter ici qu'il y a un long chemin de la sécrétion dans la veine surrénalienne à l'excrétion urinaire et que les dosages urinaires ne

donnent qu'une idée relative de l'état fonctionnel de la surrénale : la corrélation sécrétion-excrétion est toutefois très bonne dans la plupart des cas mais ne tient plus en présence de maladies hépatiques ou rénales.

#### APERÇU BIOCHIMIQUE

Les hormones cortico-surréaliennes sont des stéroïdes à 21 ou 19 carbones, voisins du cholestérol. La figure 1 schématise quelques étapes de la biosynthèse conduisant aux composés les plus importants. Par

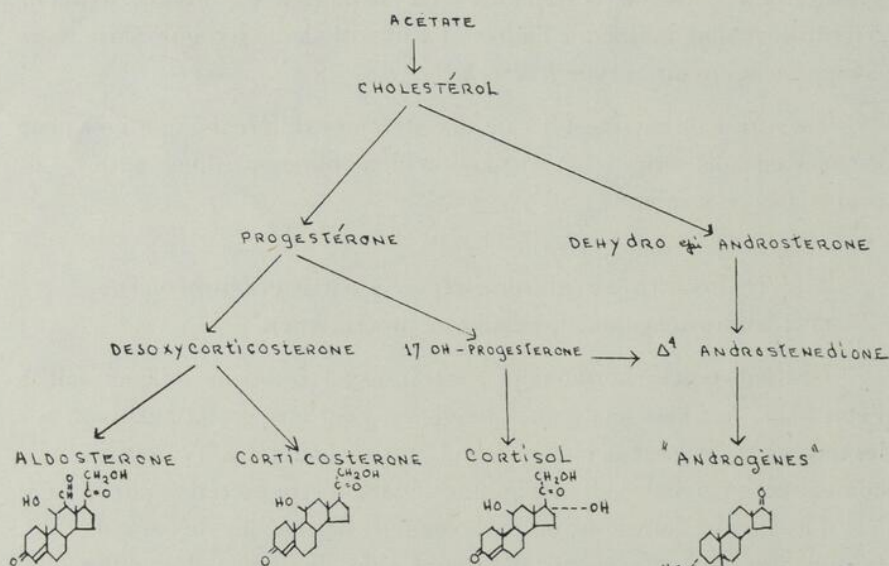


Figure 1. — Schéma simplifié de la stéroïdogénèse surrénale.

exemple, l'hydrocortisone dérive de la progestérone par hydroxylation successive en position 17 alpha, 11 bêta et 21. Les androgènes proviennent de la même source par section de la chaîne latérale pour ne conserver qu'un squelette à 19 carbones. Les effets physiologiques de ces stéroïdes sont liés de près à leur configuration moléculaire : le groupe 17-OH qui, seul, distingue l'hydrocortisone de la corticostérone cause toute la différence de leurs actions métaboliques.

Le catabolisme de ces stéroïdes s'effectue par saturation de la double liaison en position 4-5 et par réduction du groupe 3-cétone en 3 alpha-

hydroxyl pour former des dérivés di-hydrogénés et tétra-hydrogénés, ou par hydroxylation en position 20. Un processus de conjugaison en glycuronides ou sulfates aide l'organisme à excréter les catabolites inutiles. (Aussi devra-t-on libérer ces conjugués urinaires avant tout dosage : hydrolyse enzymatique par la bêta-glycuronidase, hydrolyse acide à pH 1 respectivement pour les glycuronides et les sulfates.)

On comprend que l'isolation et la détermination quantitative de chacun de ces composés est un travail très élaboré et peu pratique. Des réactions colorées sont couramment utilisées pour déterminer quantitativement un groupe de stéroïdes à configuration chimique spécifique :

1. La réaction de Porter-Silber des 17-21 dihydroxy-20 cétone, groupe comprenant l'hydrocortisone, la cortisone, le composé S et leurs catabolites saturés ;

2. La réaction de Zimmermann pour les 17-cétostéroïdes, groupe agglomérant plus de dix composés originant de la surrénale et des gonades, ou catabolisés à partir des stéroïdes à 21 carbones.

Ces deux réactions ne renseignent pas sur l'identité ou l'abondance des composés individuels, et l'interprétation serrée des résultats doit en tenir compte. Mais les informations obtenues demeurent très utiles en clinique pour arriver à un diagnostic endocrinologique précis. Les chromogènes Porter-Silber permettent une bonne approximation de la sécrétion surrénalienne ; les 17-cétostéroïdes peuvent préciser l'image biologique de certaines dysfonctions surrénaliennes ou gonadiques.

En quelques occasions, le dosage du pregnanetriol (catabolite de la 17-OH progestérone) et de la déhydroépiandrostérone peuvent compléter le stéroïdogramme : la première substance est anormalement élevée dans l'hyperplasie surrénale congénitale, la seconde est accrue dans certains cancers surrénaliens.

Tous ces dosages sont effectués sur un aliquot des urines des 24 heures. Il est important que la collecte soit complète et exacte, une miction perdue pouvant fausser tout résultat ; car la concentration hormonale de l'aliquot ne signifie rien avant d'être corrigée pour le volume urinaire total et transformée en une valeur absolue en milligrammes par 24 heures.

## TECHNIQUE DES TESTS DYNAMIQUES

Les valeurs obtenues chez un patient donné à l'état « de base » ne permettent pas toujours une interprétation définitive. Aussi, en pratique, est-il souvent nécessaire de vérifier le fonctionnement surrénalien sous des conditions dynamiques. Les tests suivants ont été mis au point pour déterminer la capacité de la surrénale et la réceptivité du centre diencephalo-hypophysaire.

*a) Test à l'ACTH :*

Les surrénales sont stimulées à plein rendement par une dose supra-maximale d'ACTH.

Technique : infusion intraveineuse de 40 unités USP d'ACTH dans 1 000 ml de soluté glucosé à cinq pour cent durant huit heures exactement.

*b) Test de suppression :*

Le centre hypothalamo-hypophysaire est inhibé par une dose suffisante d'une stéroïde cortisonique ; on emploie des doses minimales de dérivés synthétiques puissants éliminés en traces dans les urines, et qui n'interfèrent pas avec les déterminations des stéroïdes naturels.

Technique : deux ou huit mg de delta<sup>1-9</sup> alpha fluorohydrocortisone (ou de dexaméthazone), *per os*, pendant trois à quatre jours.

*c) Test de blocage :*

Le SU 4885, substance capable de bloquer la 11-hydroxylation des stéroïdes surrénaux, prévient ainsi la biosynthèse de l'hydrocortisone. Activée par la baisse de l'hydrocortisone sanguin, l'hypophyse augmente sa sécrétion d'ACTH, la surrénale augmente proportionnellement son débit stéroïdique en composés tels que la substance S (11-déoxycortisol, un chromogène Porter-Silber). Moyen indirect de mesurer la sécrétion d'ACTH endogène.

Technique : SU 4885, un à trois g, *per os*, pendant quatre jours.

## INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Pour rendre plus explicite l'utilisation de ces tests, nous avons schématisé le mécanisme de l'axe hypophyso-surrénal à l'état normal et

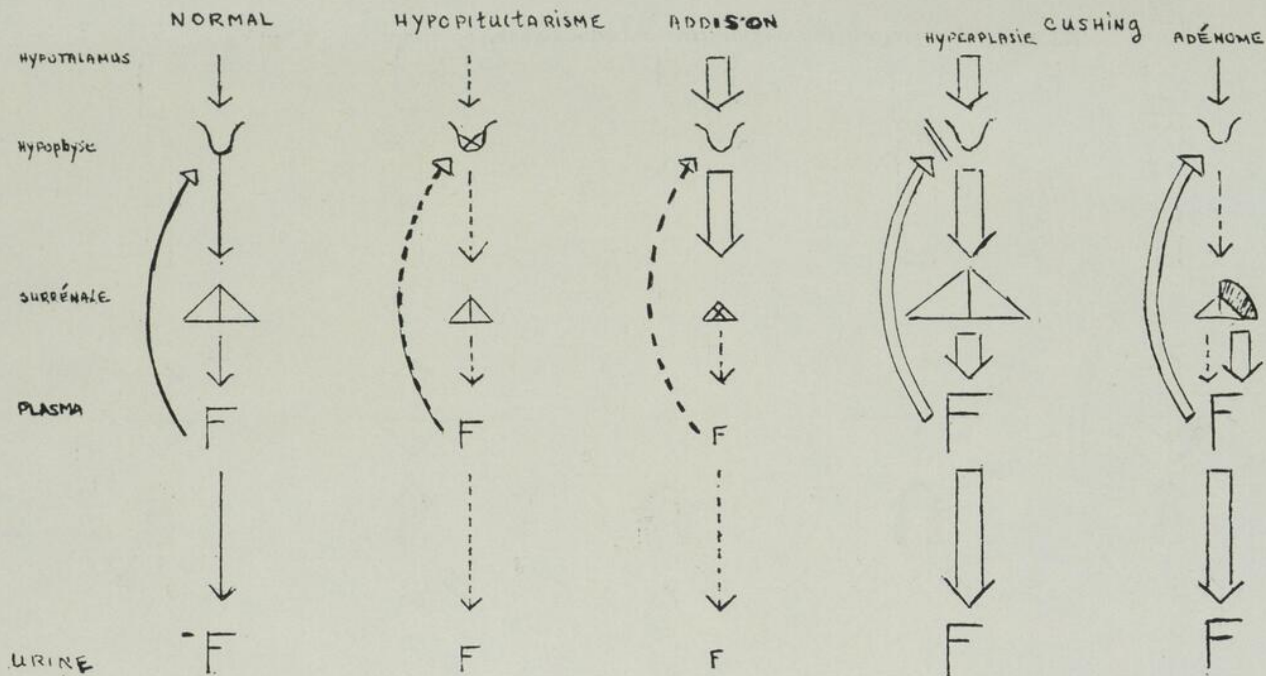

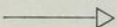


Figure 2. — Schéma de l'axe hypophyséo-surrénalien à l'état normal et dans divers états pathologiques.

N.B. — Dans les figures 2, 3, 5, 7 et 9

- F tient lieu de hydrocortisone (composé F de Kendall)
- S » » » substance S de Reichstein
- K » » » 17-cétostéroïdes
- P » » » pregnanetriol

 signifie inhibition  
 signifie stimulation

# TEST À L'ACTH

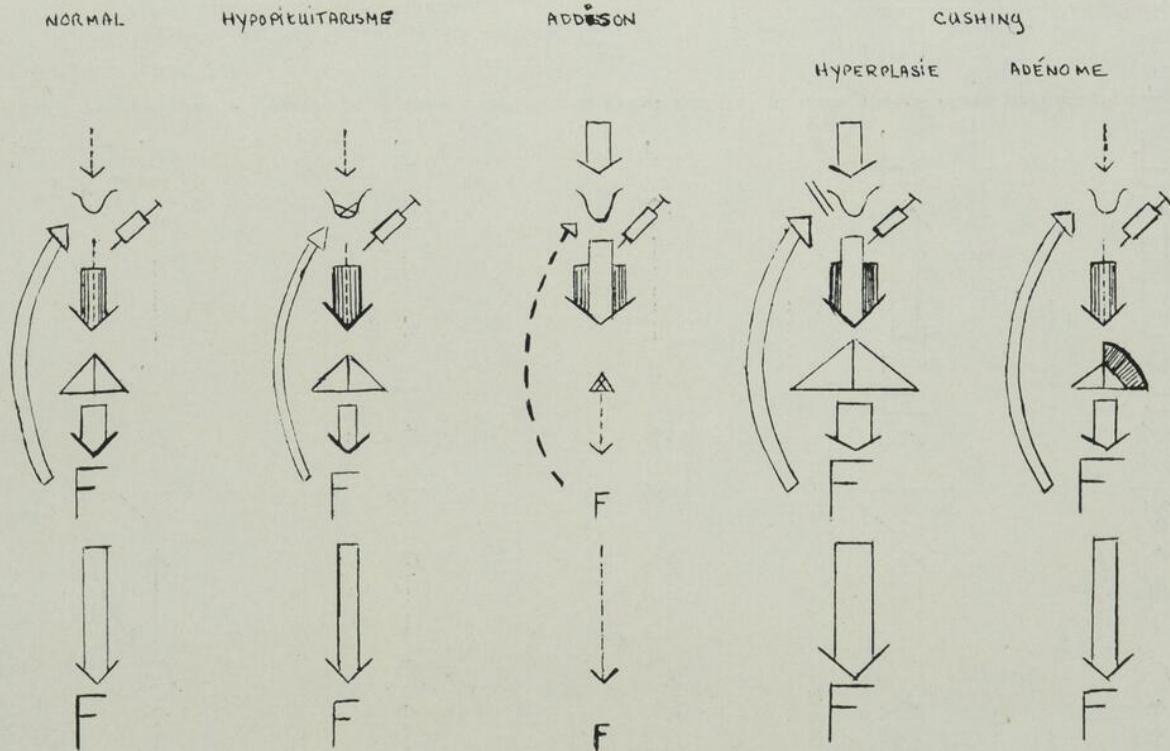


Figure 3. — Schéma de l'axe hypophysio-surrénalien : stimulation par l'ACTH.

dans quelques états pathologiques surrénaliens, et les modifications résultant de l'administration d'ACTH, de delta<sup>1-9</sup> alpha-fluorohydrocortisone ou de SU 4885 (figures 2, 3, 5, 7 et 9). Les grandeurs relatives des flèches et signes donnent un sens semi-quantitatif aux différents stimuli, cibles et réponses.

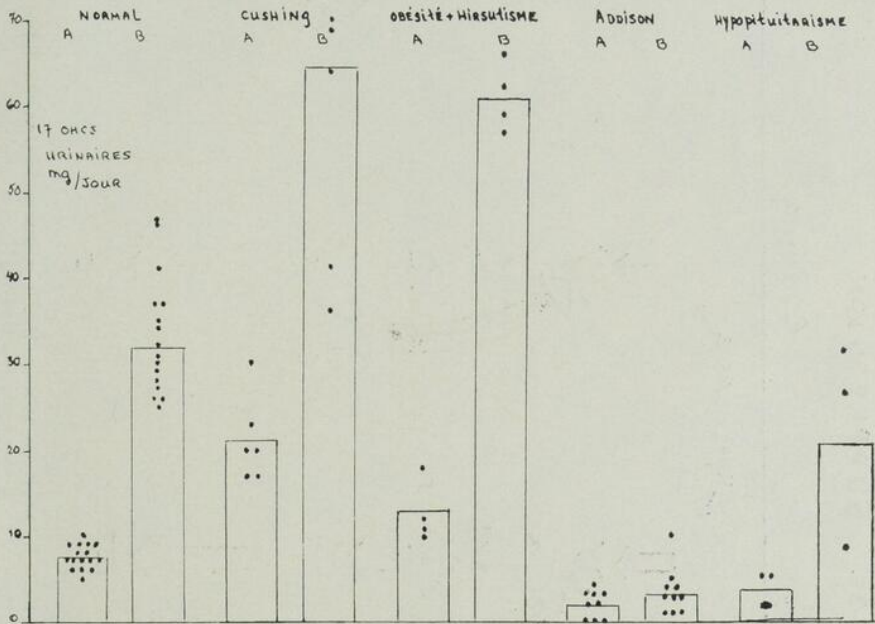


Figure 4. — Diagramme des résultats obtenus avant et après ACTH chez des sujets normaux et dans diverses catégories de malades. Chaque point représente un individu. La hauteur de chaque colonne est égale à la moyenne du groupe.

17-OHCS : 17-hydroxycorticoïdes  
 A : avant ACTH  
 B : après ACTH

A l'état normal, un équilibre auto-régulateur existe entre l'activité hypophysaire et la sécrétion surrénalienne. Dans l'hypopituitarisme, la faible excrétion urinaire d'hydrocortisone est causée par un défaut d'ACTH endogène, tandis que dans la maladie d'Addison une lésion surrénalienne empêche toute sécrétion hormonale. Le syndrome de Cushing peut être induit de deux façons : hypersécrétion d'ACTH avec

# TEST DE SUPPRESSION

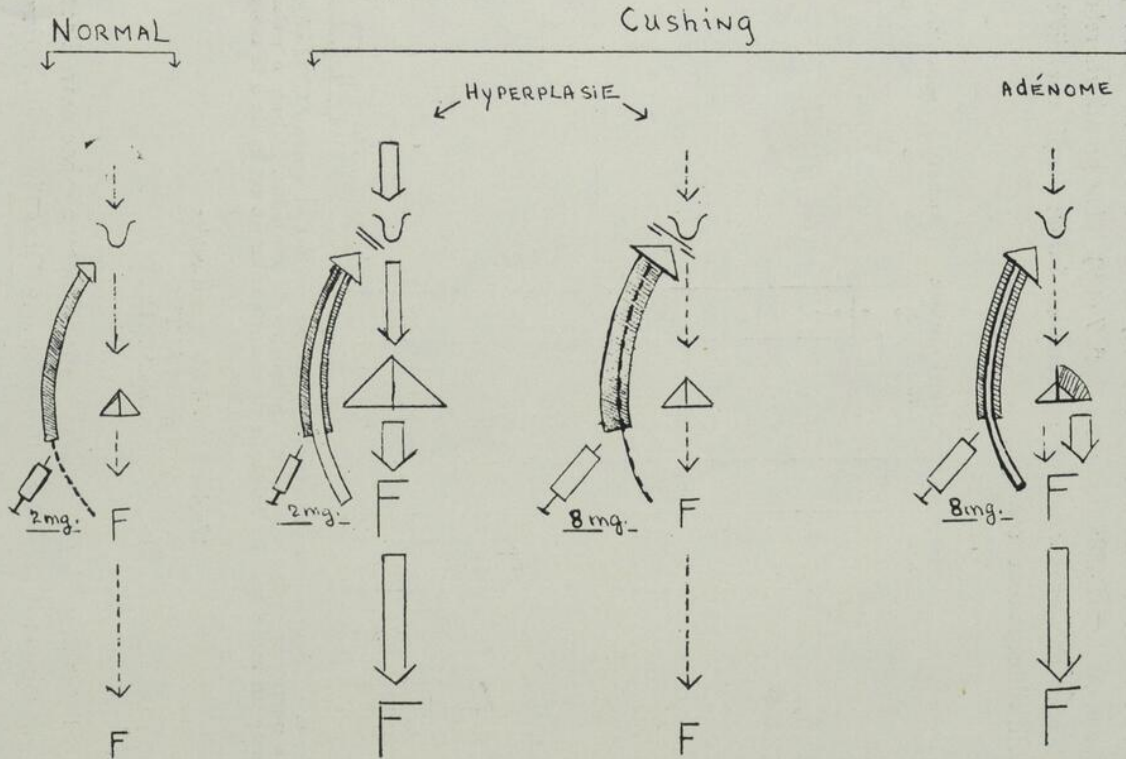


Figure 5. — Schéma de l'axe hypophyséo-surrénalien : suppression par la delta 1-9 alpha-fluorohydrocortisone.

hyperplasie surrénale bilatérale, ou adénome surrénalien avec hypoplasie hétérolatérale.

Les autres schémas illustrent les variations causées par les différents agents pharmacologiques. Il faut bien se rappeler que ces tests doivent aider à résoudre des problèmes cliniques et qu'une évaluation sérieuse des

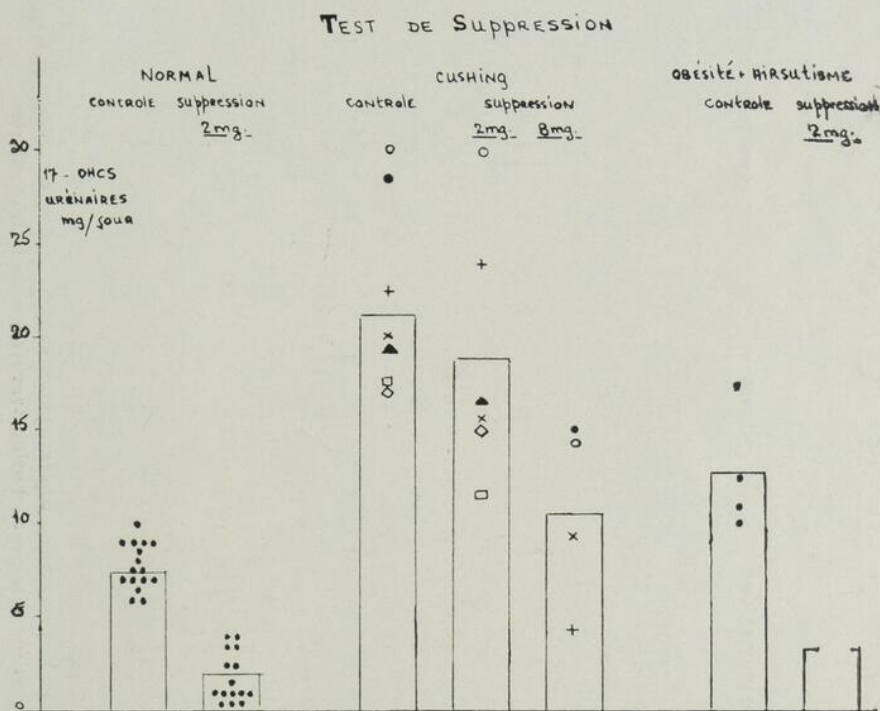


Figure 6. — Diagramme des résultats obtenus avant et après delta 1-9 alpha-fluorhydrocortisone. Dans le groupe Cushing, les symboles identifient chaque patient. Les triangles pleins (▲) représentent un cas d'adénome surrénalien, les autres symboles, des cas d'hyperplasie bilatérale.

possibilités est prérequis. Voici un cadre pouvant servir de base à l'interprétation et à l'enchaînement de ces tests (figures 4, 6, 8 et 10).

*Chiffres de base :*

— Des valeurs élevées à répétition orientent vers un diagnostic d'hypercorticisme : un test de suppression peut seul conduire à une conclusion plus précise ;

# TEST DE BLOCAGE

600

DÉPRESSION POST-CORTICAÏDE

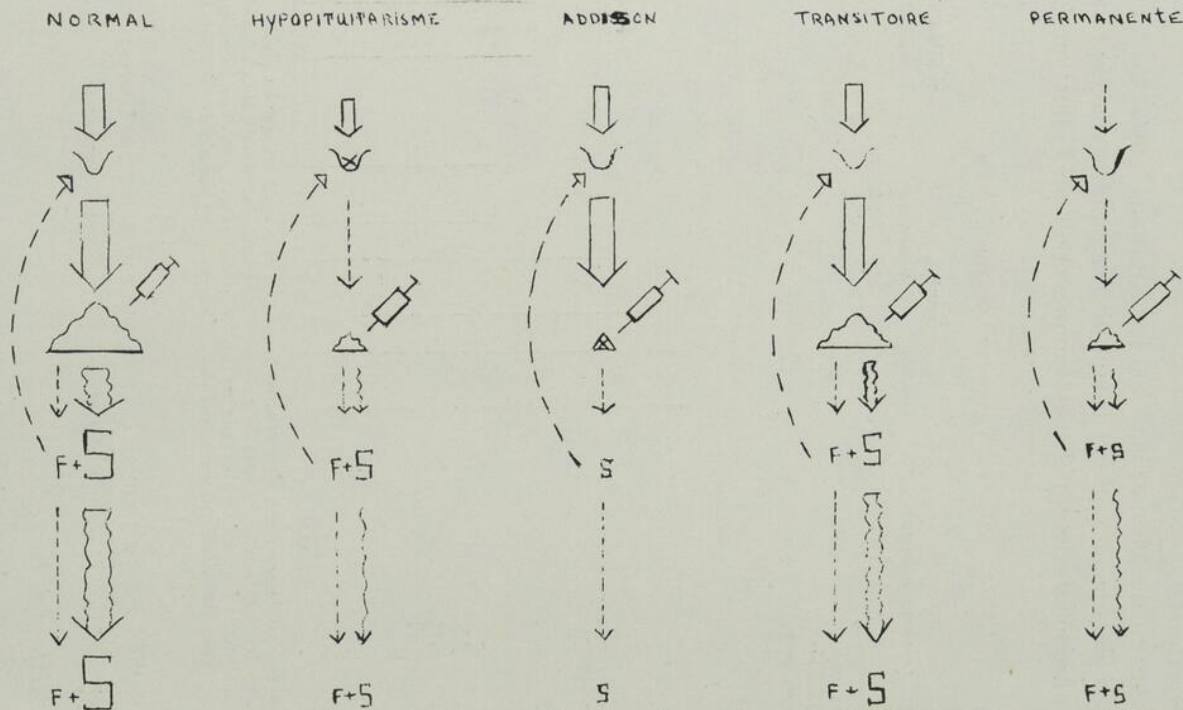


Figure 7. — Schéma de l'axe hypophyséo-surrénalien : blocage par le SU 4885. — Les lignes ondulées indiquent une perturbation transitoire de la biosynthèse.

LAVAIL MÉDICAL

Décembre 1959

— Des valeurs basses éliminent pratiquement toute suspicion de Cushing ; un test à l'ACTH discernerait Addison et hypopituitarisme.

*Test à l'ACTH :*

— Un défaut de réponse après au moins quatre jours de stimulation par l'ACTH caractérise la maladie d'Addison ; une réponse progressivement croissante est typique de l'hypopituitarisme ;

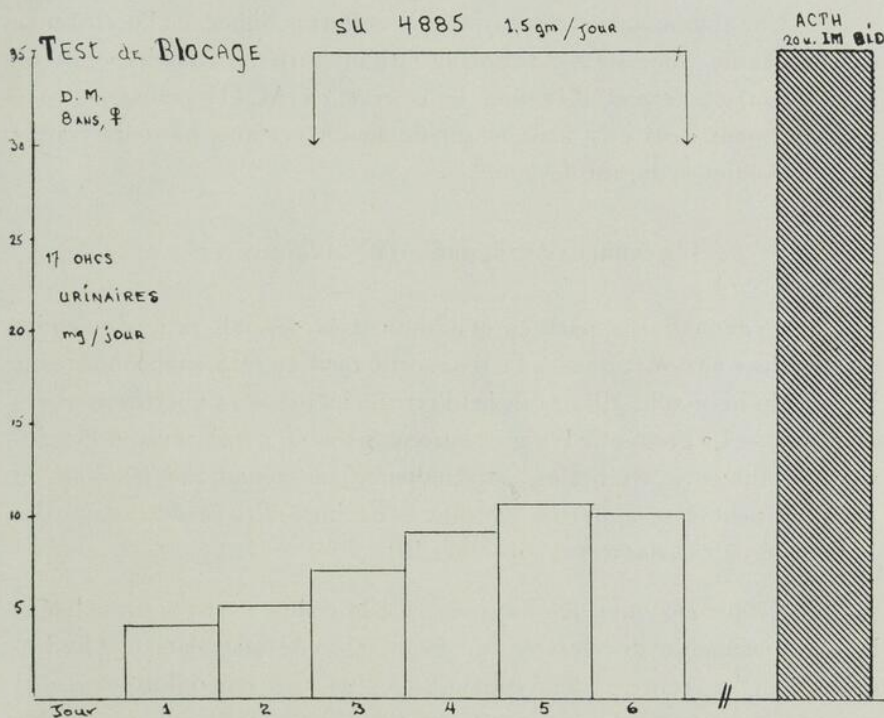


Figure 8. — Diagramme des résultats d'un test de blocage au moyen du SU 4885. Pour comparer, le résultat d'une stimulation par ACTH GEL intramusculaire est inclus.

— Une réponse exagérée se rencontre aussi bien dans la maladie de Cushing que dans l'obésité avec hirsutisme.

*Test de suppression :*

La réponse normale à une dose de deux mg de delta<sup>1-9</sup> alpha-fluorohydrocortisone est une chute, en trois ou quatre jours, des 17-

hydroxycorticoïdes au-dessous de cinq mg/24 heures : cette réponse normale distingue bien le syndrome obésité-hirsutisme des syndromes cushingiens, insuppressibles à cette dose ;

— Une dissociation de deux étiologies de la maladie de Cushing est possible par le test à huit mg : test positif dans le cas d'une hyperplasie bilatérale, test négatif dans le cas d'un adénome cortical.

*Test de blocage :*

— Une augmentation des chromogènes Porter-Silber (en l'occurrence catabolites du composé S), témoigne de l'intégrité de l'axe hypophyso-surrénalien, et permet d'évaluer la réserve en ACTH endogène. Ce renseignement peut être utile avant de sevrer certains patients traités aux cortisoniques durant des mois.

#### L'HYPERPLASIE SURRÉNALE CONGÉNITALE

Nous avons mis à part ce syndrome très spécial, type des endocrinopathies enzymatiques. Le diagnostic peut en être soupçonné dans les pseudo-hermaphroditismes de la fillette ou les pseudo-pubertés précoces du garçon. La preuve de l'origine surrénalienne hyperplasique, à l'exclusion de tumeurs cérébrales, surrénalienne ou gonadique bénigne ou maligne, peut être apportée par une série bien dirigée de dosage des 17-cétostéroïdes urinaires (figures 9 et 10).

Le défaut enzymatique au niveau de la cellule corticosurrénalienne la rend incapable de sécréter, de façon absolue ou relative, l'hydrocortisone : les centres diencéphalo-hypophysaires non inhibés causent une augmentation de la sécrétion d'ACTH. De là, hypertrophie surrénalienne et production accrue de stéroïdes non cortisoniques. Trois types différents de ce syndrome ont été décrits :

A. Défaut de la 21-hydroxylation : le plus fréquent, masculinise la fillette et survirilise le garçon ; abondance de 17-cétostéroïdes et de pregnanetriol ;

B. Défaut complet de la 21-hydroxylation : l'absence d'hydrocortisone et d'aldostérone entraîne une déperdition sodique semblable à celle de l'addisonien avancé ; c'est le type « à perte de sel » ;

C. Défaut de la 11-hydroxylation : un seul cas de ce type est connu jusqu'ici. La masculinisation et l'hypertension en sont les signes caractéristiques. Isolation dans les urines de catabolites du composé S (11-déoxycortisol). L'hypertension serait attribuée à une surabondance de déoxycorticostérone (11-déoxycorticostérone).

Dans les types A et B, les dosages de base sont déjà caractéristiques : élévation quelquefois très marquée des 17-cétostéroïdes, chiffres bas des

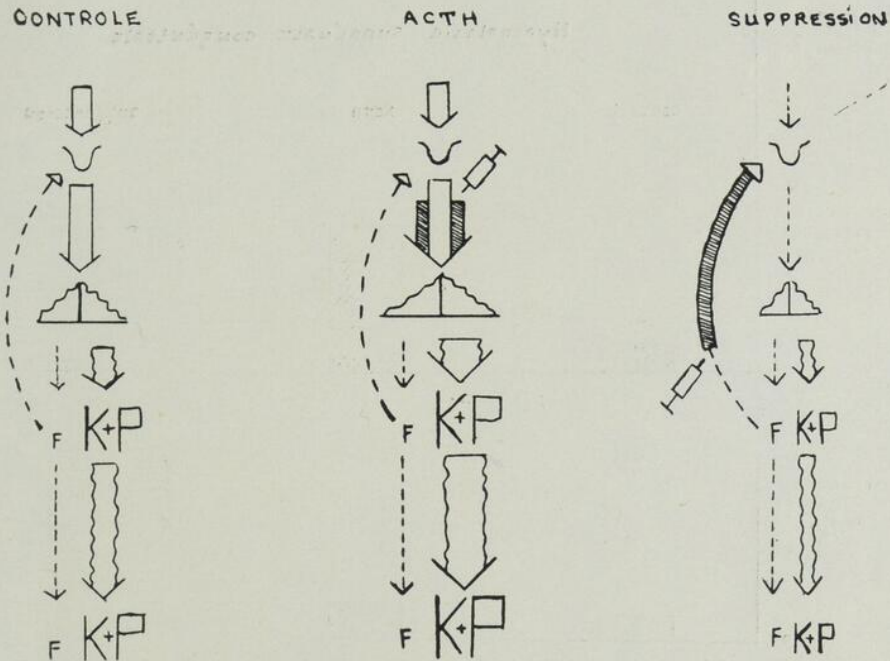


Figure 9. — Schéma de l'axe hypophyso-surrénalien : hyperplasie surrénale congénitale.

17-hydroxycorticoïdes. La réponse à l'ACTH illustre en les magnifiant les conséquences du défaut enzymatique : augmentation isolée des 17-cétostéroïdes sans variations correspondantes des 17-hydroxystéroïdes. Le test de suppression est en même temps un test thérapeutique : si les 17-cétostéroïdes tombent à des niveaux normaux, on peut en inférer qu'une dose physiologique de cortisonique a réussi à rétablir l'équilibre en freinant l'ACTH endogène. Une suppression prolongée arrêtera la

puberté précoce et permettra le développement isosexuel de la fillette pseudo-hermaphrodite. (Les variations du pregnanétriol sont parallèles à celles des 17-cétostéroïdes.)

Dans le type C, à cause de l'abondance du composé S, les chiffres des Porter-Silber sont normaux et s'élèvent après stimulation par l'ACTH. Le diagnostic devra s'appuyer sur une identification chromatographique du composé S et de ses dérivés.

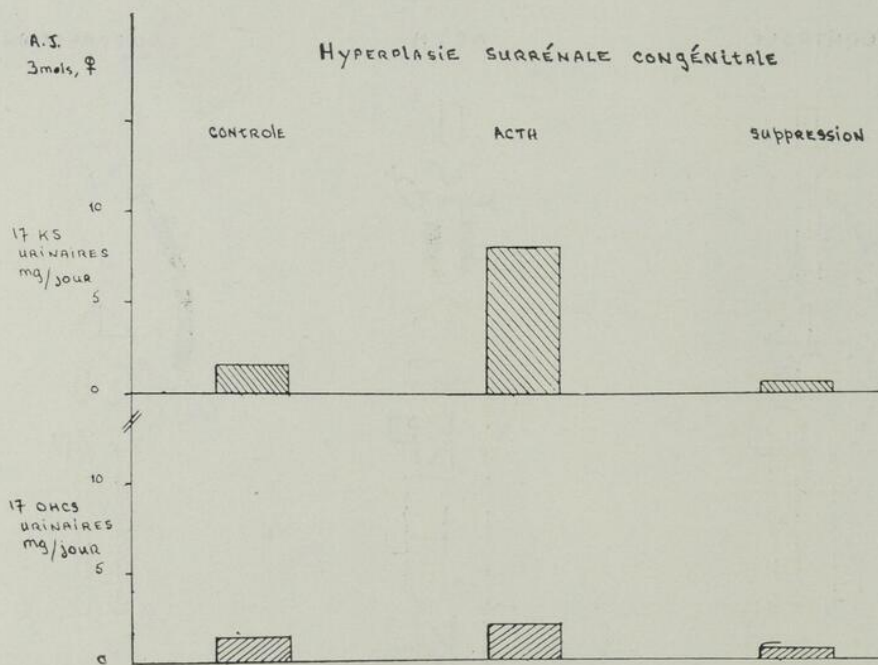


Figure 10. — Diagramme des résultats obtenus dans un cas d'hyperplasie surrénale congénitale à l'état de base, après ACTH et après delta 1-9 alpha-fluorohydrocortisone.

#### AUTRES SYNDROMES SURRÉNALIENS

L'hirsutisme isolé, ou couplé à une spanioménorrhée, fait toujours soupçonner une participation surrénalienne, surtout si on trouve des chiffres élevés de 17-cétostéroïdes. Mais on n'a pu jusqu'ici identifier de patron-type d'excrétion hormonale pouvant expliquer ces signes. Aussi, le syndrome de Stein-Leventhal, par exemple, est-il plus un

diagnostic anatomo-pathologique qu'endocrinologique. L'exploration chirurgicale est ici indiquée, ainsi que dans les syndromes virilisants reliés à des tumeurs ovariennes.

Le caractère fonctionnel des cancers surrenaliens est imprévisible, causant aussi bien une féminisation, un syndrome de Cushing ou une masculinisation. L'autonomie de ces tumeurs est erratique : bien qu'insuppressibles, certaines néoformations présentent une réponse excessive à l'ACTH.

#### CONCLUSION

En endocrinologie, même clinique, rien ne pourra, en définitive, remplacer le dosage des hormones qui, par excès ou par défaut, causent les symptômes. Les signes cliniques orientent vers le diagnostic, les épreuves métaboliques évaluent les dommages encourus, l'anatomo-pathologie ajoute la description de la lésion, mais seul un dosage hormonal donne la preuve fonctionnelle de l'endocrinopathie.

La pathologie endocrinienne de la surrenale n'échappe pas à cette loi et les dosages des stéroïdes urinaires sont une avance remarquable. La création, au moyen d'agents pharmacologiques, de situations dynamiques augmente de beaucoup le champ des possibilités diagnostiques et met en évidence le mécanisme de la maladie endocrine. Par une approche systématique, on peut ainsi éviter au malade des incertitudes et des délais qui aident peu au traitement, on peut poser des gestes médicaux plus appuyés. Enchaînement serré de la physiologie, de la biochimie et de la médecine interne.

---

## L'IODE PROTÉIQUE DU SÉRUM

---

### Son importance, sa signification, sa mesure

par

Jean-Marie LOISELLE, M.D., PH.D.

*Assistant au département de biochimie de la Faculté de médecine  
et assistant au Service des laboratoires de l'Hôtel-Dieu*

---

#### *Introduction :*

L'avantage qu'il y a aujourd'hui de pouvoir déterminer l'iode protéique du sérum est pour le médecin praticien le premier exemple dans toute l'histoire médicale où la concentration d'une hormone en circulation peut servir à apprécier l'état physiologique, clinique et chimique d'un patient.

L'iode protéique du sérum représente en effet dans presque toute sa totalité les hormones thyroxine et triiodothyronine en circulation dans le sang. Sa concentration chez l'individu normal est remarquablement constante et tout écart, si petit soit-il, est une indication certaine de malfonction thyroïdienne.

#### *Considérations biochimiques :*

Le terme « iode protéique du sérum » (P.B.I., *protein bound iodine*) est un terme abusivement employé pour désigner des composés organiques iodés mais non protéiques.

Ce terme fut donné à la thyroxine et à la triiodothyronine pour plusieurs raisons : elles sont précipitables par les agents favorisant la précipitation des protéines, comme ces dernières, elles sont tout à fait

non dialysables, enfin elles ont la propriété de voyager dans le sérum avec les molécules de protéines. Les liens qui les y attachent sont d'une nature plutôt obscure mais certes pas peptidique.

L'iode inorganique, une fois introduit dans la cellule thyroïdienne, est fixé par un phénomène enzymatique d'oxydation sur l'anneau benzénique des radicaux *tyrosyls* de la thyroglobuline. Puis, par un phénomène de condensation oxydative tout à fait inconnu, ces radicaux *tyrosyls*, d'abord monoiodés puis diiodés, se joignent deux à deux pour former le radical *tyrosyl* tétraiodé de la thyroglobuline.

Dès lors la thyroglobuline emmagasinée dans la colloïde devient la forme de réserve de l'hormone thyroïdienne, la thyroxine, et ce n'est que par un phénomène de protéolyse enzymatique d'ailleurs contrôlé par le TSH hypophysaire que ces molécules de thyroxine sont libérées de la thyroglobuline.

La thyroxine, une fois libérée, s'engage dans le sang et de là dans les tissus périphériques où elle préside aux phénomènes de phosphorylation oxydative. Des tissus, elle revient dans le sang quelque peu transformée. L'hormone porte alors le nom de triiodothyronine.

Somme toute, en ce qui concerne les hormones iodées, on ne retrouve dans le sang que de la thyroxine et de la triiodothyronine, il est absolument anormal d'y retrouver de la thyroglobuline, de la monoïodotyrosine et de la diiodotyrosine.

#### *Variations physiologiques et pathologiques :*

A partir de quelques mois après la naissance jusqu'à la fin du cours moyen de la vie, les taux normaux de l'iode protéique du sérum varient entre 4,0 et 8,0  $\mu\text{g}$  par 100 ml de sérum (figure 1). Les taux optima sont entre cinq et sept  $\mu\text{g}$  pour cent et la valeur moyenne est de six  $\mu\text{g}$  pour cent.

Ces chiffres ont été établis à la suite de plusieurs centaines d'observations faites dans les différentes populations des deux Amériques et de la Grande-Bretagne. Ils ne tiennent pas compte cependant des valeurs obtenues dans les régions goitreuses où selon toute vraisemblance, ils seraient inférieurs.

Les valeurs de la zone d'euthyroïde sont manifestement partagées par deux classes de gens, les uns tout à fait normaux s'éloignant par la

concentration en iode protéique de leur sérum de la moyenne de la population, les autres incubant en quelque sorte et pour une période plus ou moins longue un état d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie vraie.

La zone d'hypothyroïdie se situe entre quatre  $\mu\text{g}$  pour cent et 0,1  $\mu\text{g}$  pour cent. Il est à remarquer que même dans les cas d'athyroïdie complète, il est chimiquement impossible d'obtenir une valeur de la concentra-

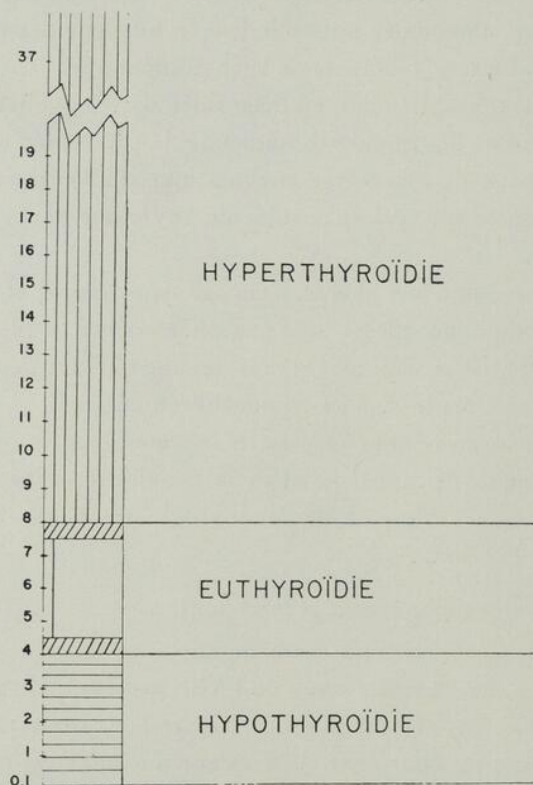


Figure 1. — Concentration de l'iodo protéique du sérum en  $\mu\text{g}$  pour cent.

tion en iode protéique égale à zéro, puisqu'il se trouve constamment dans le sérum une fraction d'iodo protéique qui en fait n'a rien à voir avec les hormones iodées de la thyroïde. Cependant cette fraction non thyroïdienne de l'iodo protéique du sérum ayant un taux de concentration inférieur à 0,1  $\mu\text{g}$  pour cent, n'affecte que très peu les résultats de l'analyse chimique.

Quant à la zone d'hyperthyroïdie, elle est de huit  $\mu\text{g}$  pour cent ou plus. Rares cependant sont les cas d'hyperthyroïdie présentant des concentrations en iode protéique du sérum supérieures à 25  $\mu\text{g}$  pour cent.

Aucune variation liée au sexe n'a encore été rapportée. Toutefois la grossesse favorise une augmentation de la concentration en iode protéique au cours des trois derniers mois. Le taux peut alors s'élever jusqu'à 12  $\mu\text{g}$  pour cent et retomber à la normale peu de temps après l'accouchement.

Aux deux limites d'âge, les concentrations en iode protéique du sérum diffèrent quelque peu. Chez les nouveau-nés jusqu'à quelques mois d'âge, elles sont de l'ordre de huit  $\mu\text{g}$ , tandis que chez les vieillards elles atteignent des valeurs de quatre à cinq  $\mu\text{g}$  pour cent.

#### *Modes d'analyse :*

La méthode la plus communément employée pour faire la détermination de l'iode protéique du sérum est celle de Barker (1 et 2).

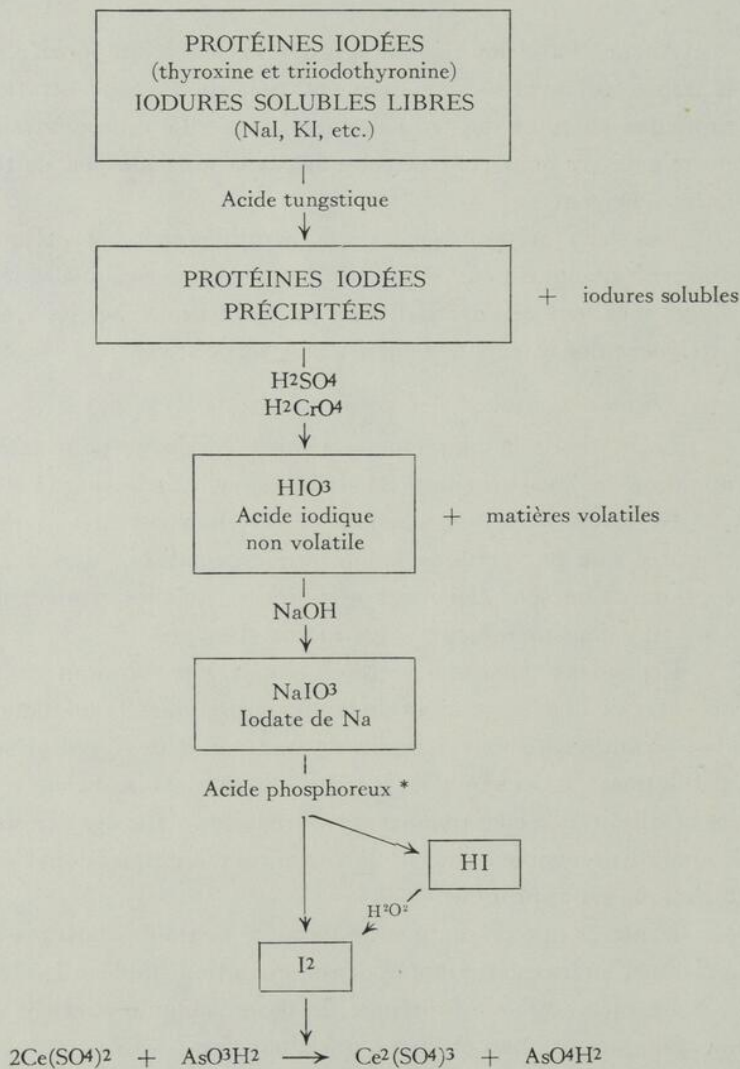
Cette méthode très sensible et extrêmement précise ne peut être exécutée que par certains laboratoires spécialisés. Les possibilités de contamination sont tellement nombreuses qu'elles rendent dangereuses son usage dans un milieu d'organisation standard.

Cependant dans une méthode adoptée par Moran (9), les étapes délicates de l'incinération et de la dissolution dans la méthode de Barker sont avantageusement remplacées par celles de l'hydrolyse et de la distillation. Le contrôle de la méthode est ainsi beaucoup plus facile et les possibilités de contamination très réduites. Ceci en fait une méthode d'analyse accessible à tous les laboratoires d'hôpitaux dont l'organisation technique est appropriée.

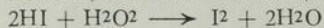
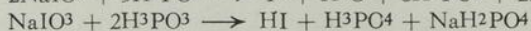
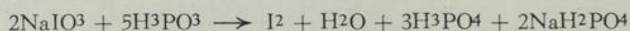
L'intérêt que présente cette dernière méthode d'analyse nous incite à résumer ici les quatre étapes de son exécution (tableau I).

En plus de l'iode protéique, le sérum sanguin contient des iodures inorganiques solubles et libres, qui n'ont rien à voir avec l'activité de la glande thyroïde. La première phase de la détermination consiste donc à séparer ces deux fractions iodées en précipitant d'abord les protéines dont l'iode protéique, puis en séparant le liquide surnageant susceptible de contenir les iodures inorganiques.

TABLEAU I  
Schéma de la méthode d'analyse (PBI)



\* Détail de la réaction :



Dans un deuxième temps, les protéines sont décomposées par l'acide sulfurique et l'iode qui était fixé sur ces molécules est oxydé par l'acide chromique en acide iodique non volatile.

Une fois obtenu, l'acide iodique sous forme d'iodate est dans un troisième temps transformé en acide iodohydrique puis en iode libre par l'action de l'acide phosphorique et du peroxyde d'hydrogène.

Enfin, dans un dernier temps, l'iode est mesuré indirectement grâce au pouvoir catalytique qu'il exerce dans la réaction d'oxido-réduction prenant place entre l'acide arsénieux et les sels cérriques. Il se trouve que cet effet catalytique est proportionnel à la concentration de l'iode (11 et 12). La décoloration des sels cérriques en sels céreux par l'action réductrice de l'acide arsénieux est alors appréciée colorimétriquement par mode photoélectrique.

*Sources d'erreur :*

Trois principales sources d'erreur sont à éviter quand il s'agit de procéder à la détermination de l'iode protéique du sérum.

La première et la plus importante est incontestablement celle introduite par la médication que reçoit le patient (4 et 10). En général ces erreurs de médication sont facilement décelables puisqu'elles conduisent à des résultats de laboratoire reflétant nullement l'image clinique du patient.

Le tableau II représente quelques-uns seulement de ces contaminants du sérum et la durée de l'élévation en iode protéique qu'ils favorisent chez le patient.

TABLEAU II

*Contaminants et durée de l'élévation de l'iode protéique du sérum chez le patient traité*

	DURÉE		DURÉE
Pantopaque.....	1 an	Expectorants (KI).....	3 semaines
Lipiodol.....	1 an	Complexes minéraux (KI).....	3 semaines
Priodax.....	6 mois	Thyroïde desséchée.....	2 semaines
Télépaque.....	52 jours	Hypaque.....	4 jours
Diodrax.....	1 mois	Iodothiouracil.....	4 jours
Lugol.....	1 mois	Diurétiques mercuriels.....	2 jours

Plusieurs autres contaminants peuvent également rendre invalide la détermination de l'iode protéique du sérum. Ce sont soit les liquides antiseptiques contenant de l'iode ou du mercure et servant à stériliser l'endroit d'une ponction veineuse, soit des onguents iodés en usage chez les patients atteints d'hémorroïdes ou soit l'entérovioforme tel que rapporté récemment par Heijdemann et Lindeboon (6).

Quant à l'alimentation, elle n'affecte généralement pas les valeurs de l'iode protéique du sérum. Il faut cependant souligner qu'une habitude trop abusive de sels iodés de même qu'une consommation exagérée d'huîtres doivent être considérées comme pouvant également fausser les résultats d'une détermination de l'iode protéique du sérum.

L'analyse de l'iode protéique du sérum est donc un de ces nombreux examens de laboratoire pour lequel le clinicien doit coopérer très étroitement avec le biochimiste médical dans le but, si nécessaire, de retracer tout ce qui peut nuire à l'obtention d'un résultat exact.

La deuxième source d'erreur à éviter dans la détermination de l'iode protéique du sérum relève du laboratoire lui-même. Il doit être littéralement propre et pourvu d'un espace réservé à cette fin. A défaut d'un tel espace, il est tout au moins nécessaire d'y travailler loin des appareils contenant du mercure tels que les appareils de Van Slyke, d'Astrupp et de Nathelson, loin également des bains de Lugol. Il est indispensable dans un cas comme dans l'autre de faire usage d'une verrerie complètement différente de celle qui sert à d'autres fins analytiques.

Quant aux réactifs, ils sont extrêmement délicats à préparer et surtout difficiles à conserver chimiquement stériles. L'usage des récipients de polyéthylène est des plus heureux. Il est à recommander de ne jamais plonger une pipette dans le récipient contenant le réactif. Il est de bon usage d'en garnir par petites portions de petits cylindres bouchés à l'éméri, puis de jeter après coup la liqueur qui n'a pas servi.

L'inexpérience du technicien de laboratoire ou les négligences du technicien d'expérience constituent la troisième et dernière source d'erreur pouvant conduire à des résultats inacceptables lors de la détermination de l'iode protéique d'un sérum.

Le technicien à l'œuvre doit agir avec confiance mais sans rien laisser au hasard. Il doit être sûr de sa technique et bien comprendre le pourquoi de ses exigences. Il est enfin indispensable qu'il soit revêtu d'un sarrau propre et surtout non contaminé par de la teinture d'iode, du merthiolate ou du mercurochrome.

*Conclusions :*

Quoique notre expérience à pratiquer la détermination de l'iode protéique du sérum soit encore jeune, nous sommes d'avis qu'il s'agit là d'un mode d'analyse sûr, économique et plus acceptable pour le patient que la plupart des autres méthodes utilisées pour l'étude de la fonction thyroïdienne.

Ses indications sont nombreuses puisqu'elle peut aussi bien favoriser le diagnostique d'hyperthyroïdie et d'hypothyroïdie qu'aider au contrôle de la thérapeutique appliquée.

La détermination de l'iode protéique du sérum est une arme précieuse et le clinicien doit se le rappeler toutes les fois qu'un diagnostic différentiel devient difficile à éclaircir.

Il serait donc souhaitable que nos laboratoires d'hôpitaux s'engagent dès maintenant à pratiquer cette analyse du sérum. Elle est conforme au progrès et endosse une exigence clinique raisonnable.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. BARKER, S. B., et HUMPHREY, M. J., *J. Clin. Endocrinol.*, **10** : 1136, 1950.
  2. BARKER, S. B., et HUMPHREY, M. J., *J. Clin. Invest.*, **80** : 55, 1951.
  3. BEIERWALTER, W. H., *Ann. Internal. Med.*, **44** : 40, 1956.
  4. DANOWSKI, T. S., JOHNSTON, S. Y., et GREANMAN, J. H., *J. Clin. Endocrinol.*, **10** : 519, 1950.
  5. GREENE, C. H., et BURGER, M., *J. Clin. Invest.*, **18** : 481, 1939.
  6. HEIJDEMANN, S. F. B., et LINDEBOOM, G. A., *Clin. Chimica Acta*, **3** : 565, 1958.
  7. HYDE, R. R., HYDE, B., et NUYS, V., *J. Lab. Clin. Med.*, **34** : 1516, 1949.
  8. MAN, E. B., et PETERS, J. P., *J. Lab. Clin. Med.*, **35** : 280, 1950.
  9. MORAN, J. J., *Analytical Chem.*, **24** : 378, 1952.
  10. OGDEN, H. S., et SHELINE, G. E., *J. Lab. Clin. Med.*, **54** : 53, 1959.
  11. SANDELL, E. B., et KOLTHOFF, I. M., *J. Am. Chemical Soc.*, **56** : 1426, 1934.
  12. SANDELL, E. B., et KOLTHOFF, I. M., *Mikochim. Acta*, **1** : 9, 1937.
-

# THÉRAPEUTIQUE

---

## LA THÉRAPEUTIQUE DE QUELQUES TROUBLES DE LA GLANDE THYROÏDE

par

Charles PLAMONDON, F.R.C.P (C)

*assistant dans le Service de médecine de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus*

---

### I. HYPOTHYROÏDISME ET MYXŒDÈME

Le diagnostic de myxœdème franc est ordinairement assez facile à porter et son traitement est un des plus satisfaisants. Le crétinisme à l'âge de trois ou quatre ans est aussi de diagnostic ordinairement facile, quoique à la naissance, la différenciation entre certains troubles constitutionnels soit quelquefois ambiguë.

L'admission d'un patient en coma myxœdémateux, quoique très rare, peut aussi porter à confusion, surtout, comme cela s'est déjà rencontré, en présence d'une hémorragie méningée, comme complication.

Lorsque les examens de laboratoire, soit un dosage de l'iode protéinique sérique, soit une étude de la fonction thyroïdienne par le radio-iode, ne peuvent être pratiqués pour aider à identifier une de ces trois entités, il existe deux moyens thérapeutiques qui peuvent aider à porter

de tels diagnostics : l'usage d'une dose massive unique de la L-triiodothyronine ou de l'acide triiodothyroacétique.

Depuis la découverte de la triiodothyronine lévogyre par Gross et Pitt-Rivers (7), de nombreux travaux ont prouvé l'effet extraordinairement rapide de cet analogue de la thyroxine chez un myxœdémateux. En 1953, Asper, Selenkov et Plamondon (2) démontraient que quatre ou six heures après l'injection sous-cutanée, de un mg de triiodothyronine on observe des modifications des signes cliniques. En effet, la peau devient nettement plus chaude, le pouls s'accélère et la température augmente. En 24 heures, le métabolisme basal d'une patiente passe de -41 à +4 pour cent. Depuis lors, de nombreux cliniciens ont essayé de se servir de ce puissant agent pour pouvoir diagnostiquer un coma myxœdémateux chez un adulte ou le crétinisme chez un enfant naissant.

Vu qu'il peut se produire des changements électro-cardiographiques dans les six heures qui suivent l'utilisation de la triiodothyronine (8), cette médication ne peut être employée sans danger à une telle dose, surtout chez les adultes qui sont soupçonnés d'insuffisance coronarienne.

Ibbertson (8) prouvait récemment qu'en donnant par la bouche 500  $\mu\text{g}$  de L-triiodothyronine, soit à peu près sept fois la dose normale de remplacement chez un myxœdémateux, on peut obtenir, en moins de douze heures, des modifications tant de l'électro-cardiogramme que du métabolisme de base.

Donc, pour l'identification d'un coma myxœdémateux, d'un crétinisme ou d'un hypothyroïdisme chez les jeunes, un tel test thérapeutique peut être pratiqué en milieu hospitalier en se servant d'une seule dose de 500  $\mu\text{g}$  de triiodothyronine, tel que recommandé par Ibbertson (8).

Récemment, un autre analogue de la thyroxine a semblé supplanter la triiodothyronine comme moyen de diagnostic de ces trois troubles thyroïdiens. En effet, l'acide triiodothyroacétique, découverte par Pitt-Rivers (10), quoique n'étant pas définitivement la forme métabolique active de l'hormone thyroïdienne au tissu, montre une certaine activité biologique chez le rat et a tout de même une activité métabolique tout à fait spéciale chez le myxœdémateux.

En effet, Ibbertson (8) a montré que le triac (acide triiodothyroacétique) est la meilleure médication chez un cas de coma myxœdémateux

qui n'a pas d'histoire d'insuffisance coronarienne. En donnant le triac à une dose de 12 à 18 mg, soit trois fois la dose normale de remplacement, le patient peut montrer des changements électro-cardiographiques en dedans de huit heures.

Selon Ibbertson, l'usage de triac serait indiqué dans deux conditions définies : premièrement, pour la restauration assez rapide de la fonction thyroïdienne dans un coma myxœdémateux tout en surveillant les changements électro-cardiographiques et, deuxièmement, pour reconnaître un hypothyroïdisme suspect chez un jeune patient. En effet, après huit heures, un changement électro-cardiographique peut être obtenu et permettre le diagnostic de myxœdème.

Il faut insister sur le fait que de telles médications, assez héroïques, ne peuvent être employées chez un adulte qui peut être atteint d'artériosclérose, vu que son myxœdème peut évoluer depuis plusieurs années.

Un nouvel usage du triac a été décrit par Zondeck (21). En effet ce dernier rapporte que le triac, grâce à une dose assez forte administrée durant neuf jours, soit 90 mg par jour, peut permettre un état euthyroïdien pendant une période de six mois. Donc, avec une telle médication (*stosstherapy*) un myxœdémateux pourrait, deux fois par année, recevoir une cure de neuf jours et avoir une thérapeutique de substitution complète. Rappelons que Zondeck nous dit que ce patient qui a atteint un état d'euthyroïdisme avec une telle thérapeutique était auparavant tenu de prendre 150 mg d'extrait thyroïdien, ou 40  $\mu\text{g}$  de L-triiodothyronine ou deux à trois mg de triac par jour.

L'avènement de la triiodothyronine et de son analogue, l'acide triiodothyroacétique peut donc aider dans la thérapeutique de l'hypothyroïdisme, du crétinisme et du myxœdème, mais à des niveaux qui étaient autrefois tout à fait inusités.

L'usage de la triiodothyronine comme thérapeutique de remplacement chez les hypothyroïdiens et les myxœdémateux, ne devrait être qu'une thérapeutique temporaire pour aider à reconstituer l'état euthyroïdien plus rapidement puisque avec une dose de 50 à 100  $\mu\text{g}$  de L-triiodothyronine par jour, on peut espérer d'atteindre un état d'euthyroïdisme en moins d'une semaine, alors qu'une médication de substitution par les extraits thyroïdiens ne peut donner un état d'euthyroïdisme qu'environ

15 à 20 jours après le début de cette thérapeutique. Les extraits thyroïdiens devraient être employés sous forme d'extraits thyroïdiens desséchés, et non enrobés, puisqu'il arrive assez fréquemment que les doses nécessaires pour une thérapeutique de substitution chez un myxœdémateux sont beaucoup plus élevées lorsque le patient reçoit des extraits enrobés, ce qui nous laisse soupçonner un défaut d'absorption de ces extraits enrobés par les premières anses intestinales. C'est pour cette raison que nous croyons que les extraits thyroïdiens desséchés ont une valeur supérieure ; mais il arrive cependant que même ces extraits thyroïdiens perdent de leur valeur calorigénique et métabolique lorsqu'ils sont conservés trop longtemps. Pour cette raison, les patients ne devraient pas se stocker pour une longue période, ni non plus les pharmaciens et les grossistes.

La thérapeutique de substitution par l'extrait thyroïdien total desséché dépasse rarement 200 mg par jour, et oscille surtout entre 100 et 150 mg par jour. Notons que cette médication peut être prise en une seule fois le matin, évitant de ce fait la fragmentation de la médication en trois ou quatre prises par jour. Si la posologie doit dépasser 200 mg par jour, il peut y avoir un défaut d'absorption et, pour cette raison, chez quelques rares patients, l'emploi de 50 à 100 mg de L-triiodothyronine est la seule façon de contrôler leur hypothyroïdisme.

Depuis la découverte de la triiodothyronine, on a défini un syndrome nouveau qui a été étiqueté « hypométabolisme ». Ce syndrome n'est pas encore accepté par la majorité des spécialistes, ce qui laisse encore planer beaucoup de confusion. Vu qu'il semble maintenant accepté que la triiodothyronine n'est probablement pas la forme de l'hormone thyroïdienne active aux tissus, il semble assez difficile d'accepter la théorie de l'hypométabolisme qui veut que le défaut serait par la non-utilisation de l'hormone thyroïdienne. De plus les protagonistes de cette théorie enseignent qu'une dose de cinq, dix ou 15  $\mu\text{g}$  par jour de L-triiodothyronine serait suffisante pour rétablir à la normale cet hypométabolisme. Sachant que la dose de remplacement d'un hypothyroïdien par la triiodothyronine oscille entre 50 et 125  $\mu\text{g}$  par jour, il semble assez difficile de comprendre qu'une dose de cinq à 15  $\mu\text{g}$  serait suffisante pour altérer l'utilisation tissulaire de l'oxygène.

Rappelons aussi qu'Ibbertson (8) et plusieurs autres, d'ailleurs, ont noté que l'acide triiodothyroacétique peut diminuer le taux du cholestérol sanguin sans altérer le métabolisme de base, à des doses de un à trois mg par jour et parfois à des doses plus faibles. L'avenir nous dira si une telle médication pourra être utilisée dans l'hypercholestérolémie essentielle et alimentaire.

## II. HYPERTHYROÏDISME

Il n'est pas de notre rôle de faire ici l'historique et une mise au point du traitement de l'hyperthyroïose, ni non plus que de faire une apologie du traitement au radio-iodé, mais nous voudrions énumérer rapidement les moyens à notre disposition pour faire face à l'hyperthyroïose.

Le traitement de l'hyperthyroïose peut être envisagé sous différents angles ; il peut être considéré selon l'âge de l'apparition, la forme de la glande thyroïde, la gravité de la thyrotoxicose, selon les complications et même selon l'aspect et le milieu social du patient. Il serait un peu long de discuter de ces différentes modalités, mais nous croyons que quelques-unes d'entre elles sont d'une importance majeure, notamment l'âge du patient et la forme de même que la gravité de la thyrotoxicose, avec ou sans complication.

Il existe plusieurs théories différentes pour le traitement du goitre toxique chez un enfant de moins de 16 ans. Il semble assez reconnu que ces goitres sont facilement récidivables et c'est pour cette raison que la thérapeutique a toujours été des plus intensives afin d'éviter cette éventualité. Talbot (17) dit que l'iodure de potassium contrôle quelquefois l'hyperthyroïdisme chez un jeune enfant. Il ajoute que tout patient qui ne peut répondre à cette seule médication reçoit automatiquement des antithyroïdiens de synthèse et est préparé pour une thyroïdectomie subtotale, assez étendue pour provoquer une hypothyroïdie passagère ; cette intervention est préparée par l'administration d'iodure de potassium. Talbot associe, immédiatement après l'intervention, des extraits thyroïdiens en les diminuant graduellement quelques mois plus tard afin de pouvoir vérifier si l'hypothyroïdisme est passager ou permanent. Talbot ajoute que si le chirurgien ne peut être assuré de laisser au moins un gramme de tissu thyroïdien, le patient serait mieux de rece-

voir des antithyroïdiens de synthèse à longue échéance malgré qu'il y a une possibilité de recrudescence, chez environ 50 pour cent des patients, après la cessation de ces antithyroïdiens.

A l'encontre de ces directives, Wilkins (15) soutient que, chez l'adolescent, les antithyroïdiens de synthèse à longue échéance peuvent, dans la majorité des cas, juguler de façon permanente la poussée d'hyperthyroïdisme.

De ces deux opinions contradictoires, nous croyons qu'un moyen terme peut être retenu en considérant les différentes modalités et le degré de sévérité du goitre toxique chez l'enfant. En effet, si nous avons, comme dans la majorité des cas, un goitre toxique avec une exophtalmie assez importante, il nous semble préférable que ces patients soient traités lentement par des antithyroïdiens de synthèse pendant une période de un à deux ans, associés à des extraits thyroïdiens ou à de la triiodothyronine, afin d'empêcher le développement trop important de l'hyperplasie de la thyroïde et peut-être secondairement de diminuer la sécrétion de la substance produisant l'exophtalmie (E.P.S.). Par contre, si le goitre chez l'enfant est pris au début et si, par surplus, il est multinodulaire il serait peut-être possible de le préparer seulement avec de l'iodure de potassium ou sinon l'association d'iodure de potassium après un traitement de quelques semaines aux antithyroïdiens de synthèse en vue d'une thyroïdectomie.

Il est donc impossible de toujours tenir la même conduite pour le traitement de la thyrotoxicose chez l'enfant, mais ce qui est sûr, c'est que l'usage de l'iode radio-actif chez un thyrotoxicose de cet âge est complètement contre-indiqué, à moins qu'il ne s'agisse d'une recrudescence de thyrotoxicose après une thyroïdectomie.

Comme illustration d'un tel cas, voici l'histoire d'une jeune patiente de 17 ans, hospitalisée d'urgence à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus en juillet 1958, en menace de crise thyrotoxicose. Elle avait un goitre lisse, uniforme et montrait une exophtalmie importante.

Elle fut préparée pour une thyroïdectomie par du néo-mercazole, du lugol et des barbituriques à haute dose afin de parer à l'éventualité d'une crise thyrotoxicose. Après 54 jours d'une telle préparation, jugée complètement stabilisée au point de vue de sa thyroïde, elle subit, le

9 septembre, sous anesthésie générale, une thyroïdectomie subtotale sans aucune difficulté. Seize grammes de tissu sont enlevés et l'examen histologique révèle une basedowification.

Le lendemain, la patiente fait une crise convulsivie généralisée avec perte de conscience ; l'hypoparathyroïdisme est éliminé vu qu'un test urinaire de Sulkowith est normal, de même que la calcémie. En questionnant les parents nous pouvons découvrir que la patiente avait déjà eu dans sa jeunesse, de tels accès qui furent facilement diagnostiqués par le neurologue comme de l'épilepsie idiopathique. Elle quitte l'hôpital le 16 septembre 1958, sa thyrotoxicose apparemment sous contrôle ; elle prend de plus une médication anticonvulsivante. Deux mois plus tard, elle montre de nouveau tous les signes d'hyperthyroïdisme ; une absorption, après 24 heures, de 46,6 pour cent de radio-iode, corroborait d'ailleurs ce diagnostic. Un scintillogramme montre un lobe droit augmenté de volume ; la patiente reçoit 2,75 millicuries d'iode<sup>131</sup>.

Nous l'avons revue à deux reprises depuis et la considérons comme guérie. Le 3 avril 1959, une captation de 25,9 pour cent de radio-iode après 24 heures en fait foi. Malgré l'âge de 17 ans, nous croyons que le radio-iode était le seul traitement définitif à employer chez une jeune épileptique ayant eu une thyroïdectomie subtotale deux mois auparavant.

Par contraste, les gens qui ont un goître toxique après la quarantaine, surtout si ce goître est lisse et uniforme, semblent être les meilleurs sujets d'un traitement au radio-iode. Ce sujet a été traité à quelques reprises antérieurement (11 et 12) mais nous voudrions simplement énumérer les conclusions qui ont été portées. L'iode radio-actif semble donc maintenant accepté pour tous les patients âgés de 40 ans ayant un goître lisse et uniforme, même s'ils n'ont pas de complication ou de maladie associée à cette thyrotoxicose. Il semble accepté aussi que la possibilité de cancérisation chez les gens de cet âge puisse être considérée comme presque nulle et ne devrait pas être considérée chez les gens de plus de 40 ans. Récemment, de Gennes (6), en parlant de la possibilité de la leucose aiguë ou de la leucémie après un traitement au radio-iode, disait : « Cette menace ne saurait donc actuellement, à notre sens, constituer une contre-indication qui reste fondée sur une hypothèse non vérifiée. » Dans ce travail, de Gennes rapportait le résultat du traitement au radio-

iode chez 800 patients lesquels avaient répondu à la radio-isotopie à l'iode<sup>131</sup> dans toutes les formes, tant légères que graves, même chez les goîtres multinodulaires.

Dans la majorité des cliniques de la thyroïde, tous s'en tiennent, à moins d'être forcés par l'association d'une autre affection importante, à ne traiter seulement que les gens seulement de plus de 40 ans et à ne jamais traiter une parturiente (3).

En juin 1958 (12), nous rapportons le résultat du traitement au radio-iode de 29 thyrotoïxiques. A ce nombre nous pouvons maintenant ajouter 70 patients, soit un total de 99. De ces 99 patients, nous pouvons en exclure six dont deux sans aucun *follow up* et quatre qui sont décédés d'autres causes non rattachables au traitement immédiat à l'iode radioactif. Le cas de deux de ces patients, un homme de 72 ans et une femme de 67 ans, a été antérieurement discuté (12) ; nous exposerons le cas des deux autres.

Un homme de 51 ans, a été vu pour la première fois en mai 1957 pour une évaluation de son fonctionnement thyroïdien. Notons que ce patient était un diabétique sévère, qu'il avait fait encore un rhumatisme articulaire aigu avec une maladie mitrale et, de plus, deux infarctus du myocarde. On avait observé que ce patient avait toujours éprouvé une amélioration de son insuffisance cardiaque lorsqu'il était traité à l'iodure de potassium. A ce moment, vu que le traitement aux iodures n'avait pas été cessé assez longtemps pour donner une captation typique d'hyperthyroïdisme, nous avons différé le traitement au radio-iode.

En février 1958, malgré une captation de seulement 11 pour cent, laquelle avait été faussée par les iodures, nous avons cliniquement considéré ce patient comme hyperthyroïdien et nous lui avons donné une dose de 1,4 millicuries. Le patient a été revu en novembre 1958 alors qu'une captation de 24,2 pour cent de radio-iode après 24 heures signalait le diagnostic d'euthyroïdisme. Le patient décédait le 31 janvier 1959 d'insuffisance cardiaque, laquelle ne peut être consécutive à ses troubles thyroïdiens ni imputable au traitement au radio-iode. Rappelons que ce diabétique était un handicapé au point de vue cardiaque.

La seconde patiente, une femme de 56 ans, hospitalisée en juin 1958 pour une fracture du col du fémur gauche, était atteinte d'un goitre

uninodulaire légèrement toxique. Une captation au radio-iode avait alors montré une absorption de 51,1 pour cent en 24 heures et nous lui avons donné le 6 juin une dose thérapeutique de 6,0 millicuries d'iode<sup>131</sup>. Ajoutons que le scintillogramme avait montré une captation uniforme de la thyroïde et que le nodule palpé au lobe droit était actif au scintillogramme et probablement non cancéreux.

Le 18 juin ses médecins décidèrent de pratiquer une arthroplastie de la hanche gauche. Cinq jours plus tard, elle avait une hyperthermie à 104° avec un pouls à 120 et une respiration à 32 ; le 24, soit six jours après l'arthroplastie, la patiente devenait comateuse avec une hémiparésie droite et elle décédait avec une respiration à 52. Il semble possible que le décès soit rattachable à des embolies graisseuses pulmonaires et cérébrales consécutives à l'intervention sur la hanche gauche. Nous ne pouvons donc imputer tous les signes : hyperthermie, hémiparésie et hyperventilation au traitement au radio-iode, qui avait été administré 18 jours avant le décès et 12 jours avant l'intervention, surtout que la patiente avait une hyperthyroïdie cliniquement très légère.

Ces six patients étant donc exclus de l'étude, nous avons comme total 93 patients traités au radio-iode pour thyrotoxicose ; ces patients sont présentement tous guéris.

De ces 93 patients guéris, 19 ont fait de l'hypothyroïdisme ou du myxœdème, et chez neuf d'entre eux, la destruction totale du tissu thyroïdien avait été décidée antérieurement au traitement puisqu'ils présentaient une recrudescence de thyrotoxicose après une thyroïdectomie. Il est donc assez difficile de donner un pourcentage exact de myxœdème consécutif au radio-iode, mais si l'on exclut les neuf cas myxœdèmes voulus, nous observons cette complication dans 10,7 pour cent des cas traités au radio-iode.

Il est reconnu que dans les quelques heures qui suivent un traitement à l'iode radioactif et surtout dans le traitement des cancers de la thyroïde, une leucopénie temporaire se produit vers la sixième ou la septième journée, et que vers la dixième journée la formule sanguine redevient normale. Toutefois le dernier rapport de leucémie aiguë à la suite (?) d'une thérapeutique à l'iode radioactif pour une thyrotoxicose rapportée par Velter (16) semble impliquer que cette complication serait plus

fréquente que ne le laisse prévoir l'incidence de la leucémie dans une population normale. Ce cas rapporté par Velter est celui d'un homme de 50 ans qui décédait, en novembre 1957, d'une leucose aiguë, après avoir reçu, en juin 1956, une dose de 7,1 millicuries d'iode<sup>131</sup>. Toutefois dans le contexte, on peut lire qu'il s'agissait d'un chirurgien qui avait travaillé durant la guerre de 1919-1945 à réduire des fractures sous un écran fluoroscopique et on ne peut savoir quelle quantité de radiations ionisantes il avait pu recevoir durant ces nombreuses années. Avec une telle histoire nous ne croyons pas que la dose unique de 7,1 millicuries d'iode<sup>131</sup> puisse être considérée comme agent causal de la leucose aiguë. Est-ce que cette unique dose de radio-iode a pu servir de mécanisme déclencheur (*trigger mechanism*) au développement de cette leucose? Cette question ne peut être discutée ici, mais il semble que tout patient qui a déjà été en contact avec des radiations ionisantes, ne devrait pas recevoir un tel isotope à moins d'une raison très sérieuse.

Dans cinq autres cas déjà publiés (1, 4, 14, 18 et 19), l'opinion de la majorité des isotopologistes était que l'apparition d'une leucémie aiguë avec ces petites doses d'iode<sup>131</sup>, semblait purement de la chance et ne pouvait être considérée comme une complication réellement importante. Cet avancé est corroboré par de Gennes qui, parmi 800 cas traités, n'a jamais observé de leucopénie importante.

Coliez et ses collaborateurs (5) ont rapporté deux cas d'accidents sanguins mortels à la suite d'une dose importante de radio-iode pour cancer de la thyroïde. Ces rapporteurs semblent vouloir imputer ces deux cas, soit une pancytopenie et une leucose aiguë, à l'iode radioactif seul. Il n'est pas de notre intention de détruire complètement cette hypothèse, mais il semble difficile de porter une telle conclusion chez ces deux patients. Le patient décédé à 42 ans en 1956 par pancytopenie, avait reçu une dose de 266 millicuries d'iode<sup>131</sup> de 1950 à 1951. Notons que ce cancer thyroïdien n'avait pas été histologiquement identifié puisque la masse extirpée de la thyroïde était du tissu nécrotique et que, de plus, il y avait des métastases à l'humérus droit, aux côtes et au crâne. De 1950 à 1955, il a reçu de la radiation en divers champs pour un total de 21 900 r, dose à la peau. Il semble donc impossible de vouloir imputer une pancytopenie seulement aux radiations de 266 millicuries d'iode<sup>131</sup>,

lorsqu'une telle dose de radiations a été donnée durant quatre années et que le patient a plusieurs métastases osseuses. Il est possible que l'iode radioactif ait pu être une cause déclenchante, mais si le patient n'avait pas reçu de radiothérapie antérieurement, il n'eût peut-être pas développé de pancytopénie.

Le second cas rapporté par Coliez et ses collaborateurs est un cas de leucose aiguë, décédé à 26 ans en 1953, soit dix ans après la découverte d'une masse à la thyroïde. Ce patient avait eu une thyroïdectomie en 1949, suivie de l'application d'un collier de radium la même année ; nous n'avons pas la dose exacte d'irradiation. Le patient a reçu d'avril 1950 à mai 1951, 324 millicuries d'iode<sup>131</sup> et, en août 1951, commençait à montrer des perturbations hématologiques. Notons que ce patient avait un adéno-carcinome vésiculaire avec des métastases pulmonaires. Vu qu'il a eu une irradiation au radium en 1949, il se peut encore ici que les deux doses d'irradiations aient pu s'accumuler et provoquer une leucose. Pour cette raison il est donc assez difficile d'imputer à l'iode radioactif seul une leucose aiguë et cette relation ne peut être confirmée ni infirmée. Avec toutes ces données, si l'on considère le nombre de thyrotoxiques traités par le radio-iode, nous devrions observer beaucoup plus de ces perturbations hématologiques et tous les thyroïdologistes seraient beaucoup plus réticents à utiliser une telle thérapeutique.

L'usage des antithyroïdiens de synthèse est toujours de mise et l'une de ses meilleures indications est encore la préparation à long terme d'une thyrotoxicose en vue d'une thyroïdectomie. En effet, ces médications ont diminué la durée de l'hospitalisation puisque ces patients peuvent facilement être traités comme malades externes, tout en surveillant la possibilité d'une leucopénie. Nous avons eu depuis deux ans un résultat plus rapide et plus satisfaisant avec le néo-mercazole à la dose de 30 à 40 mg par jour comme dose d'attaque, et, aussitôt que le stage d'euthyroïdisme est atteint, une dose d'entretien qui peut être diminuée à 10 ou 15 mg par jour. Après six ou neuf semaines d'une telle médication, les goîtres lisses et uniformes peuvent recevoir durant 10 à 12 jours, de l'iodure de potassium sous forme de lugol, alors que la dose d'entretien de néo-mercazole est diminuée à cinq mg par jour. Le patient est alors hospitalisé et, le lendemain, une thyroïdectomie peut être pratiquée

puisque l'hyperplasie provoquée par les antithyroïdiens de synthèse a pu subir une involution par l'action des iodures, ce qui permet au chirurgien l'extirpation de la thyroïde sans une trop grande friabilité ni hémorragie locale. Une telle façon de préparer à la thyroïdectomie est certes très avantageuse et peut diminuer le temps d'hospitalisation de six ou sept jours lors de la thyroïdectomie.

Il semble que l'examen clinique seul soit suffisant pour apprécier le stage du fonctionnement thyroïdien et que la palpation de la glande puisse aider à apprécier si l'involution est suffisante. Les patients qui reçoivent un tel antithyroïdien doivent toutefois avoir des leucocytoses et des décomptes différentiels à toutes les trois semaines fin de pouvoir parer à la possibilité d'une leucopénie et d'une agranulocytose.

Quant aux autres antithyroïdiens de synthèse, un travail antérieur (13) a déjà comparé le méthimazole et le propylthiouracil ; de plus récemment, McGavack (9) comparait le méthimazole et carbimazole dans le traitement de l'hyperthyroïdisme et concluait que ces deux antithyroïdiens de synthèse étaient tout à fait comparables au point de vue de leur résultat dans le contrôle d'une thyrotoxicose, et notait même qu'une amélioration pouvait être constatée 7,2 jours après 30 à 60 mg de méthimazole, et 6,8 jours après la même dose de carbimazole. McGavack concluait toutefois que le méthimazole était probablement plus toxique et provoquait une *rash* ou de l'urticaire ; il n'a pas cependant noté d'accident grave.

Nous avons voulu présenter quelques points intéressants concernant la thérapeutique des différents troubles de la fonction thyroïdienne. Plusieurs aspects n'ont pas été touchés, notamment la théorie d'auto-anticorps dans les thyroïdites, qui pourrait expliquer une partie de la pathologie thyroïdienne et faire comprendre le résultat que les cortico-stéroïdes ont pu donner dans de telles affections, de même que l'indication d'intervenir chirurgicalement chez un patient atteint d'un nodule thyroïdien unique. Ces différents points feront partie d'une prochaine communication.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. ABBATT, J. D., FARRAN, H. E. A., et GREEN, R., *Lancet*, 1 : 782, 1956.
2. ASPER, A. P. Jr., SELENKOW, H., et PLAMONDON, C.-A., A comparison of the metabolic activities of 3:5:3'-I-triiodothyronine and I-thyroxine in myxedema, *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 93 : 164, (sept.) 1953.

3. BLOMFIELD, G. W., ECKERT, H., FISHER, M., MILLER, H., MUNRO, D. S., et WILSON, G. M., Treatment of thyrotoxicosis with I131, *Brit. Med. J.*, p. 63, 1959.
  4. CHILDS, D., *Proceed. Conference on radio-iodine*, Argonne Cancer Research Hospital, Chicago, 1956.
  5. COLIEZ, R., TUBIANA, M., et MABILLE, J. P., Modifications hématologiques secondaires au traitement des cancers thyroïdiens par de fortes doses d'iode radioactif, *J. radiol. et électrol.*, **76** : 40, 1959.
  6. DE GENNES, L., Le traitement de la maladie de Basedow par l'iode radioactif, *Bull. Acad. nat. méd.*, **143** : 35, 1959.
  7. GROSS, J. E., et PITT-RIVERS, R., The identification of 3:5:3'-L-triiodothyronine in human plasma, *Lancet*, **1** : 439-441, (1 mars) 1952.
  8. IBBERTSON, K., FRASER, R., et ALLDIS, D., Rapidly active thyroid hormones and their cardiac action, *Brit. Med. J.*, pp. 52-57, (18 juil.) 1959.
  9. MCGAVACK, T. H., Methimazole and carbimazole in hyperthyroidism, a comparison by a double blind technique, *Am. J. Med. Sc.*, **238** : 1, 1959.
  10. PITT-RIVERS, R., Biological activity of the acetic acid analogues of some iodine agent thyronines, *Lancet*, **2** : 234, 1953.
  11. PLAMONDON, C.-A., Avantages de l'iode radioactif (I131) dans le traitement de l'hyperthyroïdie, *Laval méd.*, **22** : 470, (avril) 1957.
  12. PLAMONDON, C.-A., LAPOINTE, H., MERCIER, G., et BERNIER, J. P., Radio-iodé et la glande thyroïde, *Union méd. Canada*, **87** : 1, (juin) 1958.
  13. PLAMONDON, C.-A., WISWELL, J. G., et ASPER, S. P. Jr., Méthimazole et le traitement de l'hyperthyroïdisme, *Laval méd.*, **17** : 1208, (nov.) 1952.
  14. POCHIN, E. E., MYANT, N. B., et CORBETT, B. D., *Brit. J. Radiol.*, **29** : 31, 1956.
  15. VAN WYK, J. J., GRUMBACH, M. M., SHEPARD, T. H., et WILKINS, L., The treatment of thyrotoxicosis in childhood with thiouracil drugs; follow-up on 16 cases, *Pædiatrics*, **17** : 221, 1956.
  16. VELTER, H. M. D., et HÖFER, R. M. D., Acute leukæmia following radioiodine therapy of thyrotoxicosis, *Brit. J. Radiol.*, **32** : 263-376, 1959.
  17. WERNER, S. C., The thyroid, *Hæber-Harper*, p. 603, 1955.
  18. WERNER, S. C., *Proceed. Conference on radioiodine*, Argonne Cancer Research Hospital Chicago, 1956.
  19. WERNER, S. C., et QUIMBY, E. H., *J.A.M.A.*, **165** : 1558, 1957.
  20. WISWELL, J. G., et ASPER, S. P. Jr., Studies of thyroxine and some of its analogues. V. Metabolic activity *in vitro* and *in vivo* of the acetic acid analogues of triiodothyronine and thyroxine, *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **102** : 115-126, (mars) 1958.
  21. ZONDEK, H., LESYNSKI, H., et ZONDEK, G. W., Triac « Stoostherapy » in sporadic goitrous cretinism, *Brit. Med. J.*, p. 340, 1959.
-

## L'ÉVOLUTION DU TRAITEMENT DU DIABÈTE SUCRÉ \*

par

Claude CATELLIER,<sup>1</sup> et Jacques BRUNET,<sup>2</sup> F.R.C.P (C)

*du Service de médecine de l'Hôpital du Saint-Sacrement*

---

Le traitement du diabète a subi, au cours des quatre dernières années, de profondes transformations avec l'apparition d'une médication hypoglycémiante par voie orale. Les premières observations signalant cet effet inattendu et indésirable de certains sulfamidés d'abaisser la glycémie remontent à 1942 (7), mais ce n'est qu'en 1955 que le carbutamide, ou BZ 55, fut utilisé en clinique humaine. Les résultats immédiats furent assombris par l'importance des effets secondaires (8 et 10). Cependant, dès 1956, le tolbutamide, le premier des sulfonylurées, ouvrait de façon spectaculaire, le chapitre de la médication orale dans le traitement du diabète sucré. Depuis lors, deux autres composés, le chlorpropamide et le phényl-éthyl-biguanide, se sont révélés efficaces, et, au moins trois autres sont actuellement au stade de l'expérimentation. Il semble permis de croire que, d'ici quelques années, le médecin aura à sa disposition une dizaine de produits différents par leur action et l'importance de leurs effets hypoglycémiants.

---

\* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval, le 22 octobre 1959.

1. Résident en médecine.

2. Assistant dans le Service de médecine. Chef de service : le professeur Renaud Lemieux.

Cette rapide évolution dans le traitement d'une maladie qui frappe au cours de leur existence, environ deux pour cent de la population de l'Amérique du Nord, ne manque pas d'avoir de profondes répercussions, agréables pour le diabétique qui se voit délivré de l'injection quotidienne d'insuline, mais parfois inquiétantes et remplies de problèmes d'ordre thérapeutique pour le médecin traitant. C'est dans le but d'étudier de plus près ces problèmes et surtout d'apprécier de façon plus précise la valeur pratique de ces nouvelles préparations, qu'une clinique du diabète a été organisée dans les cadres de la clinique externe de notre hôpital. La première consultation eut lieu le 11 février 1958 et c'est l'expérience acquise depuis qui nous a suggéré la présente communication.

#### *Fonctionnement :*

Les patients se présentent sur rendez-vous, à jeun, le mardi de chaque semaine. La glycosurie des 24 heures et une glycémie à jeun sont effectuées ; les patients sont pesés, vus par la diététicienne et ensuite, par le médecin en charge de la clinique.

Les résultats des examens de laboratoire ne sont habituellement disponibles qu'en fin d'avant-midi. C'est pourquoi, seuls les patients qui présentent un problème particulier, par exemple lors du passage de l'insuline aux hypoglycémiantes oraux, demeurent sur place pour faire ajuster leur dose d'insuline ou de comprimés.

#### *Résultats :*

Au 1<sup>er</sup> juillet 1959, un total de 65 patients avaient été vus à une ou plusieurs reprises. Le diabète a été éliminé chez cinq d'entre eux sur la foi de l'histoire clinique et d'examens complémentaires.

Parmi les 60 autres patients, 44 (73,3 pour cent) sont des femmes et 16 (26,5 pour cent) sont des hommes. Leurs âges s'échelonnent de cinq à 78 ans ; quatre ont moins de 20 ans, dont trois présentent un diabète instable, de type juvénile. La grande majorité, soit environ 75 pour cent, ont plus de 50 ans.

Le diabète est d'apparition récente pour le plus grand nombre et seulement 12 (20 pour cent) sont diabétiques depuis plus de dix ans.

Nous basant sur une classification donnée par Duncan (3), nous retrouvons parmi nos 60 malades : quatre diabètes légers contrôlés par le

régime seul, 40 diabètes relativement bénins, 12 diabètes moyennement graves et quatre diabètes sévères et instables (tableau I).

TABLEAU I  
*Classification des 60 cas selon la sévérité du diabète*

CLASSIFICATION	NOMBRE DE CAS	
	Hommes	Femmes
1. Diabète léger contrôlé par le régime seul.....	2	2
2. Diabète relativement bénin contrôlé par le régime et une injection d'insuline de moins de 40 unités par jour ou le régime associé aux hypoglycémifiants oraux.....	10	30
3. Diabète moyennement grave contrôlé par le régime et une injection d'insuline de plus de 40 unités par jour.....	4	8
4. Diabète sévère et instable contrôlé par le régime et deux injections d'insuline par jour.....	0	4

Nous réalisons toutefois l'imperfection de cette classification et son manque de précision, si l'on tient compte des complications du diabète. La durée du diabète et le contrôle antérieur ont alors une grande importance, sans oublier des facteurs individuels, pathologiques et constitutionnels, qui rendent parfois imprévisible l'évolution de la maladie.

Quatre patients sont décédés au cours des 16 premiers mois : deux d'entre eux de complications de leur diabète, complication cardiovasculaire pour l'un et rénale pour l'autre. Les deux autres ont succombé à des maladies qui n'avaient aucune relation avec leur état diabétique.

Au point de vue des traitements employés, 33 de nos 60 patients traités reçoivent de l'insuline à des doses variant de dix à 85 unités par jour. Dans tous les cas, il s'agit d'une insuline à action prolongée, l'insuline NPH étant le plus souvent utilisée.

La médication orale a été tentée à 38 reprises chez 27 de nos patients. Nous avons enregistré un total de 11 échecs primaires et secondaires, parmi lesquels quatre ont abouti à une reprise de l'insuline. Nous comptons 23 patients qui emploient avec succès l'un ou l'autre des hypoglycémifiants sur le marché. On trouvera au tableau II, un résumé détaillé de l'emploi de la médication orale chez nos patients.

TABLEAU II

Résumé de la médication orale chez nos patients

	Nombre de patients	Traitement initial	Après insuline	Après tolbutamide	Après chlorpropamide	Échecs primaires	Échecs secondaires
Tolbutamide.....	25	11	14	—	—	4	6
Chlorpropamide....	8	—	2	6	—	(2) ?	—
DBI*.....	1	—	—	—	1	—	—
Tolbutamide et DBI.	1	—	—	—	—	—	—
Insuline et DBI....	3	—	—	—	—	—	—

\* DBI : phénéthylbiguanide.

## DISCUSSION

Le traitement du diabète doit être le fruit d'un travail d'équipe et, ici plus que jamais, c'est la qualité de la coopération entre le médecin et le patient qui fait foi de tout.

Il est indiscutable qu'il appartient au médecin d'établir le programme thérapeutique de son patient, de décider de la valeur calorique de son régime, d'opter pour l'insuline ou pour la médication orale. Dans les termes appropriés, il doit expliquer au patient le mécanisme physiologique de sa maladie et tenter de lui faire comprendre l'importance pour un diabétique de s'adapter à sa maladie, de faire en sorte de vivre avec elle plutôt que de vouloir s'en séparer.

Par la suite, le patient doit concilier les exigences de son diabète avec celles de sa vie de tous les jours. La fidélité au régime, l'horaire

de ses injections ou de sa médication, le contrôle de sa glycosurie, l'hygiène préventive des infections et surtout la régularité des visites à son médecin, sont autant de points importants laissés à son jugement et à sa compréhension. Le diabète est une de ces maladies où le succès thérapeutique est étroitement dépendant de la richesse du contact médecin-patient, que certains ont qualifié comme « l'échange d'une confiance et d'une compétence ».

Certaines circonstances peuvent cependant rendre ce contact difficile et souvent illusoire. C'est pourquoi les résultats que nous avons pu obtenir avec notre groupe de patients doivent s'apprécier à la lumière de ces remarques :

a) Ce sont tous des malades ambulants qui viennent à la consultation externe à toutes les quatre ou six semaines ;

b) Ils ne forment pas un groupe représentatif de notre population : tous, ou à peu près, sont des indigents dont la situation sociale, financière et parfois familiale est souvent pénible ;

c) A cause de ces circonstances, ils bénéficient, sans frais, de la consultation et, pour la plupart, des médicaments. Malgré tous nos efforts, nous ne sommes pas sans réaliser que cette gratuité demeure pour plusieurs le seul motif de la régularité de leurs visites.

Néanmoins, nous pouvons affirmer que nous sommes restés fidèles au programme que nous nous sommes imposé. Nous procédons à un examen physique complet de chaque nouveau patient et, à l'occasion des premières consultations, nous consacrons plusieurs minutes à lui expliquer sa maladie, à répondre à ses questions et surtout, à lui faire comprendre sa responsabilité dans le succès thérapeutique d'une maladie avec laquelle il mourra.

Il est difficile d'apprécier jusqu'à quel point nos patients répondent à nos efforts, mais certains indices sont de nature à nous encourager. Au cours de ces seize premiers mois, le pourcentage de ceux qui procèdent à une glycosurie quotidienne, par l'une des techniques courantes, est passé de dix à 40 pour cent. De même, à ceux qui emploient l'insuline, nous avons appris à varier le site des injections et, avec le temps, à ajuster leur dose d'insuline suivant les variations de la glycosurie. Autant

de questions élémentaires sur lesquelles il nous a fallu revenir à plusieurs reprises.

Du côté de la glycémie, les résultats sont plus variables et prennent un peu une allure cyclique. Il faut reconnaître que plusieurs de nos patients ne peuvent suivre un régime approprié à cause de difficultés financières. Au cours des trois derniers mois, cependant, près de 70 pour cent ont maintenu de façon constante une glycémie en bas de 1,80 g pour mille. C'est un résultat que nous considérons satisfaisant, compte tenu des remarques faites plus haut.

#### *Régime :*

Le régime demeure un aspect important et trop souvent négligé du traitement des diabétiques. Nous avons mentionné la situation particulière et difficile de certains de nos patients. Mais il y a un autre danger, plus récent, que vient de signaler le docteur Marble de la clinique Joslin (11). La venue des hypoglycémiantes oraux a semblé rendre plus facile chez plusieurs malades le contrôle de la glycémie. Les écarts de régime deviennent moins apparents et entraînent malheureusement une fausse sécurité. Le médecin lui-même tend à oublier que les comprimés oraux pour le diabète ne donnent pas une protection absolue et ne dispensent pas du régime. En analysant les échecs secondaires au tolbutamide, des auteurs n'ont pas manqué de mettre le doigt sur les écarts de régime comme cause évidente de certains de ces échecs.

Les variations de la courbe pondérale apportent sur ce point un témoignage objectif très utile pour le médecin traitant. Nous y attachons une grande importance et ne manquons jamais de mettre en parallèle les prétentions de nos patients et « le jugement de la balance ». C'est ainsi que nous avons pu expliquer un certain nombre d'échecs à la médication orale hypoglycémiante.

#### *Insuline :*

La conception pathogénique qui fait du diabète un « problème d'équilibre entre deux groupes de principes antagonistes » (5), principes insuliniques d'une part et principes anti-insuliniques d'autre part, n'a pas encore eu de répercussion sur le plan thérapeutique. L'insuline demeure le seul traitement hormonal physiologique du diabète et, en

principe, tous les diabétiques peuvent y trouver un équilibre satisfaisant. C'est le cas de 60 pour cent de nos patients traités.

Notre préférence va à l'insuline NPH ou lente parce que la durée de son action se rapproche le plus des 24 heures. L'insuline globine agit un peu plus rapidement tandis que l'insuline protamine-zinc demeure active pendant plus de 24 heures. Ces différences sont toutefois peu marquées et ne doivent pas primer les réponses individuelles, souvent imprévisibles, de certains patients.

Quant à l'insuline ordinaire, ou Toronto, elle ne saurait servir avec avantage au traitement d'entretien d'un diabétique. La brièveté de son action, qui ne dépasse pas six à huit heures, permet toutefois de l'associer à une insuline-retard dans les cas de diabète instable de l'adolescence. Elle permet alors d'obtenir un effet plus soutenu dans les premières heures de la journée.

#### *Hypoglycémiants oraux :*

L'intérêt actuel du traitement du diabète est centré avec raison sur la médication orale. Depuis son apparition en 1956, l'enthousiasme a gagné médecins et patients. Les premiers ont eu l'impression qu'elle simplifiait le traitement de la maladie, mais surtout elle leur épargnait de longues et pénibles explications sur l'emploi de l'insuline, le fonctionnement de la seringue et son usage pratique pour l'injection quotidienne. La satisfaction était encore plus grande pour ceux qui devaient commencer chaque journée de leur vie en se donnant une injection d'insuline.

L'emploi des hypoglycémiants oraux est basé aujourd'hui sur certains principes auxquels souscrivent presque unanimement tous les auteurs (9 et 13) :

1. Les hypoglycémiants ne conviennent pas aux diabètes juvéniles ni, en général, lorsque la maladie est apparue avant l'âge moyen de la vie, arbitrairement fixé à 40 ans.

2. Ils sont contre-indiqués de façon absolue lorsque survient un déséquilibre quelconque de la maladie comme la présence d'acétone dans les urines, le coma, une infection intercurrente ou la nécessité d'une intervention chirurgicale. L'apparition d'une complication vasculaire,

le plus souvent rénale ou oculaire, n'est pas une contre-indication à notre avis et demande une appréciation individuelle pour chaque cas.

3. En résumé, les hypoglycémiantes doivent être réservés à ceux dont le diabète est apparu après l'âge moyen de la vie et dont les besoins journaliers d'insuline sont inférieurs à 40 unités. Parmi ceux-là, le groupe idéal est constitué de ceux qui prennent 20 unités d'insuline ou moins par jour.

Comme le signalait le docteur Marble dans un article récent (11), il semble bien que le critère important, à part la dose d'insuline, n'est pas tellement l'âge du patient ni la durée du traitement par l'insuline, mais bien le fait que le diabète a été découvert après l'âge moyen de la vie. Ce qui implique que la médication actuelle ne pourra jamais être offerte avec avantage aux cas de diabète dits juvéniles.

C'est à la lumière de ces principes que nous avons employé la médication orale chez 27 de nos 60 diabétiques. Une fois seulement avons-nous cédé aux insistances d'une patiente dont la dose d'insuline était de 45 unités par jour. Après quelques semaines, elle nous demandait elle-même de reprendre l'insuline.

Le tolbutamide (mobéno, orinase) est le premier en date des sulfonylurées et celui qui jouit de la plus grande vogue actuellement. Il a l'avantage incontestable d'être facile à manier ; les réactions secondaires sont exceptionnelles et les manifestations d'hypoglycémie pour ainsi dire inexistantes (2 et 13).

Nous l'avons essayé chez 25 patients ; pour 11, il s'agissait du premier traitement de leur diabète, tandis que les 14 autres abandonnaient l'insuline pour les comprimés.

Nous devons avouer n'avoir suivi aucune méthode rigide dans l'emploi du tolbutamide, au début du traitement ou à la suite de l'insuline. Le plus souvent, nous avons opté pour une dose initiale de trois grammes par jour, soit six comprimés, mais il nous est arrivé d'avoir recours à une dose aussi faible qu'un gramme ou deux comprimés. Par la suite, nous ajustons la dose suivant la réaction du patient, la sévérité du diabète et la facilité du contrôle à la lumière de la glycémie et de la glycosurie.

A quelques occasions, nous avons employé simultanément une fraction de la dose d'insuline et le tolbutamide avant d'abandonner complètement l'insuline. Notre expérience avec cette méthode n'est pas très encourageante et nous avons l'impression que ceux pour qui il devient nécessaire de passer par ce stage devront, éventuellement, revenir à l'insuline (2).

#### *Échecs :*

On parle d'échecs primaires ou secondaires aux hypoglycémiantes oraux : primaires lorsque les comprimés sont inefficaces dès les premiers jours, secondaires lorsque la médication, après avoir été efficace pendant quelques semaines ou quelques mois, devient subitement impuissante à maintenir la glycémie dans des limites acceptables. C'est la présence d'acétone dans les urines associée à une élévation constante de la glycémie qui, en général, signe un échec. A ce moment-là, il ne faut pas hésiter à revenir à l'insuline avant de tenter toute autre médication. En l'absence d'acétonurie, il nous semble inutile d'attendre plus de trois à quatre semaines si la glycémie ne manifeste pas une tendance vers des chiffres normaux.

La pathogénie de ces échecs à la médication orale demeure inexpliquée, malgré les nombreuses hypothèses mises de l'avant. Quelques auteurs expliquent ce phénomène en se basant sur la théorie la plus acceptée, qui veut que les hypoglycémiantes stimulent les cellules bêta des îlots de Langerhans (5 et 6) : ou bien ces agents ne rencontrent pas assez de cellules qui puissent être stimulées, ou bien ils épuisent rapidement celles sur lesquelles ils agissent. D'autres auteurs, comme Marble, estiment que les preuves ne sont pas encore assez solides pour accepter d'emblée ce mécanisme (11). Nous rapporterons seulement une expérience personnelle :

Une femme, âgée de 73 ans, diabétique depuis 4 ans, prenait une dose d'insuline NPH variant entre 35 et 40 unités par jour et maintenait une glycémie autour de deux g pour mille. A trois reprises, dont une fois en milieu hospitalier, nous avons tenté les hypoglycémiantes oraux. Chaque essai s'est terminé par un échec et nous avons eu la surprise de voir sa dose d'insuline augmenter à 65 unités. La dose n'a pu être

diminuée depuis. Cette différence dans les besoins insuliniques avant et après la médication orale, suggère qu'il y a eu diminution de la production endogène de l'insuline.

Chez quatre de nos patients, le tolbutamide a été un échec dès le début : trois ont dû reprendre l'insuline tandis que la quatrième a répondu favorablement jusqu'ici au chlorpropamide.

Nous avons enregistré six échecs secondaires. Une patiente a repris l'insuline après une brève tentative toute aussi infructueuse au chlorpropamide ; par contre, trois patients sont bien équilibrés avec le chlorpropamide, un avec le DBI et un autre avec une association de tolbutamide et de DBI.

Au total, 15 de nos patients ont un diabète équilibré de façon satisfaisante avec le tolbutamide.

*Chlorpropamide* (Diabinèse). Le sort du chlorpropamide restera toujours lié au fait qu'il est apparu au moment où l'intérêt du monde médical était encore retenu par les effets « merveilleux » du tolbutamide. Il a les mêmes indications que ce dernier, agit tout aussi efficacement et semble même posséder un effet hypoglycémiant plus prononcé (14). On rapporte qu'il a le désavantage d'entraîner occasionnellement des réactions d'hypoglycémie (4 et 15).

Nous l'avons employé chez huit patients, dont deux fois avec succès à la suite de l'insuline.

Quatre patientes, qui constituaient des échecs au tolbutamide, se trouvent bien jusqu'ici avec le chlorpropamide. Une autre patiente n'a répondu ni à l'une ni à l'autre médication, mais une hospitalisation de quelques jours nous a permis d'attribuer ces échecs à des écarts de régime. Une dernière, déjà mentionnée, a retrouvé le contrôle de son diabète avec l'insuline.

Au total, six patients sur huit emploient efficacement le chlorpropamide et nous n'avons observé jusqu'ici aucune réaction d'hypoglycémie.

*Phénylbutylbiguanide* (DBI). On a dit de cette médication, d'apparition toute récente, qu'elle apportait une innovation dans les indications de la médication orale hypoglycémiant. D'une classe chimique différente, celle des dérivés de la guanidine, elle réunit les indications des deux premiers sulfonylurées en y ajoutant cet avantage nouveau de

pouvoir diminuer les besoins insuliniques et d'apporter un meilleur contrôle aux diabétiques jeunes chez qui la glycémie est particulièrement instable (12).

Dès maintenant, au moins un auteur s'est élevé avec véhémence contre cette prétention qu'il n'a pu vérifier chez aucun de ses patients (16).

Sans vouloir trancher la dispute en cours, nous avons essayé cette nouvelle médication chez quatre patients, dont trois présentent justement un diabète instable et fragile de l'adolescence. Il nous semble pour le moins prématuré de baser une opinion sur une expérience aussi limitée qui ne date que de quelques semaines.

#### *Association d'hypoglycémiants oraux :*

Un récent article du docteur Beaver, de Boston, signalait l'avantage qu'il y avait parfois à associer deux des trois médications orales actuellement connues. En suivant une méthode qu'il préconise, il devient possible dans certains cas d'obtenir de deux médicaments un effet synergétique supérieur à la somme de leurs effets séparés. Cette technique a le désavantage de n'être praticable qu'en milieu hospitalier (1).

Notre façon de procéder a été plus simple, même si elle ne s'inspire d'aucun principe scientifique. Chez une patiente qui avait cessé subitement de bénéficier du tolbutamide qu'elle employait depuis plus d'un an, nous avons associé tolbutamide et DBI. L'effet immédiat a été une amélioration de l'état général et une baisse soutenue de la glycémie qui depuis se maintient légèrement au-dessus de la normale. C'est une expérience que nous nous proposons de répéter à la première occasion.

#### *Insuline ou hypoglycémiants oraux :*

La médication orale actuelle du diabète sucré (tolbutamide, chlorpropamide, phénéthylbiguanide) ne constitue pas un traitement définitif de la maladie, même pour ceux qui l'emploient avec avantage depuis plusieurs mois. Il faut toujours en respecter les indications et la réserver aux diabétiques susceptibles d'en profiter. Il n'est peut-être pas inutile de rappeler ici que l'emploi des hypoglycémiants oraux est parfois plus dispendieux qu'une faible dose d'insuline.

Certains patients, pour des raisons personnelles, par habitude ou par crainte, préfèrent continuer à se donner chaque jour une faible dose d'insuline plutôt que de tenter un traitement oral. Nous avons pour principe de ne pas insister et de respecter ces caprices, en autant qu'ils n'influencent pas l'évolution du diabète. Sept de nos patients continuent ainsi à prendre 30 unités d'insuline ou moins par jour.

#### *Complications du diabète :*

Il est encore trop tôt pour apprécier les effets des hypoglycémifiants oraux sur l'apparition des complications du diabète. Le principe demeure que le diabète le mieux contrôlé est le plus susceptible de donner une survie se rapprochant de la normalité. Mais encore là, nous devons avouer que certains facteurs nous échappent ; en particulier, nous ignorons la cause précise des complications vasculaires du diabète qui sont de beaucoup les plus fréquentes.

#### CONCLUSION

Au moment où l'insuline nous avait habitués à ses effets bienfaisants et sûrs, la médication orale vient apporter au traitement du diabète sucré une orientation toute nouvelle. Vieille d'à peine quatre ans, elle se modifie déjà, fait naître de plus grands espoirs, mais ne manque pas de soulever quelques inquiétudes. Nous avons livré les résultats d'une courte expérience avec 65 patients suivis au cours des seize premiers mois de la Clinique du diabète de notre hôpital.

#### REMERCIEMENTS

Les auteurs expriment leurs remerciements au personnel de la Clinique externe ainsi qu'à mademoiselle Denise Côté, diététicienne, pour leur indispensable collaboration à la préparation de ce travail.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. BEAVER, S. B., Therapy of diabetes mellitus with combinations of drugs given orally, *New Engl. J. Med.*, **259** : 25, (18 déc.) 1958.
2. DOLGER, H., Experience with the tolbutamide treatment (500 cases), *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, **71** : 275-279, 1957.

3. DUNCAN, G. G., Diseases of metabolism, p. 845, 4<sup>e</sup> éd., 1959.
  4. GREENHOUSE, B., Clinical experience with chlorpropamide, *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, **74** : 643-655, 1959.
  5. HOFF, F., *Münch. med. Wochenschr.*, **85** : 209-245, 1938.
  6. HOFF, F., Le traitement oral du diabète sucré, *Triangle*, (janv.) 1958.
  7. JAMBON, M., CHAPTAL, J., VEDEL, A., et SCHAAP, J., Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamidothiazol (le 2254 RP), *Montpellier méd.*, **21-22** : 441, 1942.
  8. KIRTLEY, W. R., Occurrence of sensitivity and side reactions following carbutamide, *Diabetes*, **6** : 72, 1957.
  9. MARBLE, A., Oral hypoglycemic agents in the management of diabetes, *Med. Clin. N. A.*, 1163-1177, (sept.) 1958.
  10. MARBLE, A., et CAMERINI-DAVALOS, R., Clinical experience with sulfonylurea compounds in diabetes, *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, **71** : 239-248, 1957.
  11. MARBLE, A., MEHNERT, H., et CAMERINI-DAVALOS, R., Results of long-term use of tolbutamide in diabetes mellitus, *J.A.M.A.*, **167** : 818-827, (14 juin) 1958.
  12. MCKENDRY, J. B. R., KUWAYTI, R., et RADO, P., Clinical experience with DBI in the management of diabetes, *Can. M. A. J.*, **80** : 773-778, (15 mai) 1959.
  13. SUGAR, S. J. N., Use of sulfonylureas in diabetes mellitus, *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, **71** : 255-263, 1957.
  14. STEWART, R. C., PIAZZA, E. V., HYMAN, H., et HURWITZ, D., Chlorpropamide therapy of diabetes, *New Engl. J. Med.*, **261** : 427-431, (27 août) 1959.
  15. WEST, K., et McCAMPBELL, S., Relative potencies of chlorpropamide and tolbutamide in man, *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, **74** : 473-477, 1959.
  16. Symposium on oral hypoglycemic agents, *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, **74** : (avril) 1959.
-

## LE TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ

par

Antonio MARTEL

*professeur titulaire de clinique propédeutique  
et assistant dans le Service de médecine de l'hôpital du Saint-Sacrement*

---

Avant de décrire, même succinctement, la conception actuelle du traitement de l'obésité, il est nécessaire de faire quelques mises au point. Il est maintenant unanimement reconnu que le facteur glandulaire est insignifiant et de peu d'importance dans la pathogénie de l'obésité. L'obésité dite hypophysaire (syndrome de Babinski-Frœlich) est une rareté clinique. Il serait plus exact de parler d'obésité d'origine hypothalamique. L'hypothyroïdie n'est pas souvent responsable de l'obésité (pas plus de six pour cent des cas). En effet, chez les obèses, le métabolisme basal est le plus souvent normal.

Dans la majorité des cas, il s'agit d'obésité simple, d'obésité de luxe, par excès alimentaires.

Les principaux facteurs étiologiques de l'obésité pourraient s'énoncer ainsi : prédispositions héréditaires constitutionnelles, sédentarisme, suralimentation, perturbations hypothalamiques, conflits émotionnels.

En dernier ressort, ce qui domine dans la physiopathologie de l'obésité c'est un trouble du métabolisme des lipides et de l'eau. Il y a dans la genèse de l'obésité un « double secteur » : accumulation excessive de graisses (adipopexie tissulaire), d'une part, fixation d'eau (hydropexie tissulaire) d'autre part.

C'est avec l'intention de corriger ce double trouble que le clinicien doit envisager le traitement de l'obésité. Et, ainsi conçu, le traitement

de l'obésité aura trois objectifs principaux : 1° Modifier le régime alimentaire ; 2° Contrôler l'appétit ; 3° Favoriser l'excrétion d'eau accumulée.

1. *Le régime alimentaire :*

Dans tous les cas d'obésité, le régime alimentaire constitue la partie essentielle du traitement. Le régime doit être pauvre en calories, fournissant de 800 à 1 000 calories par jour selon les activités du patient. En général, on doit calculer dix calories par kilogramme du poids idéal pour les sujets au repos et 15 calories par kilogramme de poids idéal pour les sujets au travail. Le régime doit comprendre surtout des viandes maigres, des œufs, du poisson, des légumes et des fruits. Il doit exclure des farineux, les féculents, les sucreries et les aliments gras. Dans un régime de 1 000 calories, on doit inclure de 50 à 100 grammes d'hydrates de carbone pour aider à brûler les graisses et prévenir les accidents d'acidose. Le sel doit être exclu du régime.

Nous ne recommandons jamais le régime hypercalorique de Pennington qui vise à la suralimentation des obèses et qui permet *ad libitum* la consommation des protides et des lipides. Nous considérons ce régime dangereux au point de vue hépatique, cardiaque et vasculaire.

Il est habituellement recommandable de prescrire aux patients sous traitement un supplément vitaminique polyvalent, surtout pendant les mois d'hiver et chez les enfants en période de croissance.

2. *Les médicaments destinés à contrôler l'appétit, les anorexigènes :*

Il est indispensable de prescrire aux patients obèses un médicament qui tempère l'appétit et les aide à supporter les rigueurs du régime alimentaire.

Les principaux anorexigènes sont les suivants :

a) Tous les dérivés de l'amphétamine destrigyre, dont particulièrement la dexédrine qui, à la dose de dix à quinze mg par jour, supprime efficacement l'appétit. Ces produits procurent une sensation favorable d'euphorie, mais, d'autre part, ils peuvent provoquer, chez certaines personnes, des réactions pénibles : tachycardie, insomnie, nausées, vertiges et céphalée.

b) La précludine (phenmétrazine) est un médicament apparenté à l'amphétamine, qui en possède toutes les qualités comme dépresseur de

l'appétit, mais qui est habituellement dénué d'effets toxiques, Il est généralement bien toléré, même chez les enfants et peut se recommander chez les personnes qui ne peuvent prendre la dexédrine. Il est très efficace à la dose de un comprimé à 10 heures, a.m., et à 4 heures, p.m.

c) Le synatan (complexe colloïdal de tamphétamine) est bien toléré et très actif pendant environ 12 heures. Il se prescrit à la dose de un comprimé à 10 heures, a.m.

d) Le tennuate (diéthylpropion, Merrell) est un médicament qui possède une grande activité anorexigène et ne semble provoquer aucune intolérance, à la dose d'un comprimé (25 mg) une heure avant chaque repas.

e) Le cafilon (Rougier) est un dérivé de l'éphédrine qui ne contient pas d'amphétamine. Il contrôle bien l'appétit, améliore le psychisme des patients et semble posséder des propriétés diurétiques.

### 3. Les diurétiques :

Pour lutter contre la rétention d'eau tissulaire que l'on observe chez la plupart des obèses, il faut prescrire un diurétique. Les principaux diurétiques utilisés sont les suivants : le dalitol (chlorure d'ammonium), le diamox (acétazolamide) et, surtout, les médicaments à base de chlor-thiazine, dont particulièrement le diuril qui est dénué d'effets toxiques et qui, à la dose de 500 mg, une ou deux fois par jour, est particulièrement efficace pour chasser les œdèmes. Nous avons obtenu les mêmes résultats avec d'autres médicaments du même genre : aquil, esidrix. Un nouveau diurétique, le saluron (hydrofluméthiazide) semble très actif et d'action prolongée.

Les extraits thyroïdiens ne sont prescrits qu'aux patients obèses qui présentent des signes cliniques évidents d'hypothyroïdie et dont le métabolisme basal est sensiblement abaissé. L'emploi intempestif des extraits thyroïdiens peut provoquer des phénomènes d'intoxication.

L'obésité est souvent une manifestation de névrose. La plupart des obèses ont un comportement émotionnel et psychique particulier. C'est pourquoi il est nécessaire de mettre en œuvre des mesures psychothérapeutiques pour encourager le patient, corriger les facteurs émotionnels et les vices de l'appétit et vaincre certains préjugés entretenus dans le milieu familial.

---

# ENDOCRINOLOGIE EXPÉRIMENTALE

---

## LA RÉGULATION DE LA RÉSISTANCE CAPILLAIRE

---

### VII. Influence de la thyroïde et des surrénales sur la croissance et la résistance capillaire (*suite*) \*

par

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

---

*Étude de l'action de différents traitements hormonaux ou vitaminiques sur la croissance et la résistance capillaire du rat surrénalectomisé, thyroïdectomisé ou surrénalectomisé et thyroïdectomisé, exposé ou non au froid*

Des expériences antérieures ayant permis de constater d'une part, les effets de la surrénalectomie, de la thyroïdectomie et de la double exérèse simultanée des surrénales et de la thyroïde sur la résistance capillaire du rat, et d'étudier, d'autre part, l'influence respective des hormones corticales chez le rat surrénalectomisé, ou encore l'action de la thyroxine chez le rat thyroïdectomisé, l'idée nous est donc venue d'une vaste expérience qui, combinant à la fois les conditions réalisées par

---

\* Cf. *Laval Médical*, 28 : 514, (nov.) 1959.

l'exérèse de ces organes et l'influence des différents traitements vitaminiques ou hormonaux antérieurement utilisés, permettrait peut-être de préciser davantage, en l'absence de l'une ou l'autre des fonctions surrénalienne et thyroïdienne, le mécanisme régulateur intime de la résistance capillaire. L'influence du froid, secondairement associée à la plupart des traitements utilisés ici, a permis de plus de considérer la répercussion de l'exérèse en cause sur la réaction de l'organisme à l'agression du froid.

Pour faciliter l'étude et mieux faire ressortir les principaux résultats obtenus au cours de cette longue expérience qui, comme question de fait, s'est avérée extrêmement riche en renseignements de toute sorte, il nous a toutefois semblé préférable de considérer successivement les différentes étapes de l'expérience et aussi de les étudier isolément.

#### *Protocole expérimental*

L'expérience, dont le protocole apparaît au tableau XI, a été effectuée chez des rats albinos mâles, d'un poids initial moyen de 197,4 g (175 à 224 g). Les animaux furent répartis en trois groupes principaux, d'au moins 20 animaux chacun, suivant la nature même de l'opération subie au jour zéro de l'expérience et qui a consisté, suivant le cas, dans l'ablation des surrénales (groupe *Sx*), de la thyroïde (groupe *Tx*), ou encore des deux à la fois (groupe *SxTx*).

La diète de base, consistant en cubes de nourriture Purina pour renards, fut complétée par l'addition à l'eau de boisson de chlorure de sodium (solution à un pour cent), dans le cas des animaux surrénalectomisés, ou de lactate de calcium (solution à un pour cent), dans le cas des animaux thyroïdectomisés, ou encore du mélange des deux si les animaux étaient privés à la fois de leurs surrénales et de leur thyroïde. Au onzième jour après l'opération, qui correspond également au onzième jour de l'expérience, chacun des groupes antérieurement décrits fut subdivisé en deux sous-groupes, pour y constituer respectivement le groupe des animaux non traités (huit animaux) et le groupe des animaux traités (au moins 12 animaux).

Dans chaque groupe, les animaux non traités ont constitué le groupe témoin auquel ne fut administré aucun traitement. Les animaux

TABLEAU XI

Protocole de la cinquième expérience

GROUPES		NOMBRE D'ANI- MAUX	CONDITIONS	RÉGIME	TRAITE- MENTS	AUTOPSIE
Surrénalectomisés (Sx) . . . .	Non traités	8	Variations de température de + 24°C. à + 2°C.	Purina et Chlorure de Na	Aucun	207 <sup>e</sup> jour
	Traités	12	Variations de température de + 24°C. à + 2°C.	Purina et Chlorure de Na	Successifs	207 <sup>e</sup> jour
Thyroïdectomisés (Tx) . . . .	Non traités	8	Variations de température de + 24°C. à + 15°C.	Purina et Lactate de Ca	Aucun	—
	Traités	12	Variations de température de + 24°C. à + 15°C.	Purina et Chlorure de Ca	Successifs	97 <sup>e</sup> jour
Surrénalectomisés . . . . . + Thyroïdectomisés (SxTx) . .	Non traités	8	Variations de température de + 24°C. à + 15°C.	Purina, Chlorure de Na et Lactate de Ca	Aucun	—
	Traités	16	Variations de température de + 24°C. à + 2°C.	Purina, Chlorure de Na et Lactate de Ca	Successifs	207 <sup>e</sup> jour

traités, pour leur part, ont reçu des traitements successifs, dont la description est donnée avec l'évolution de l'expérience ; un laps d'au moins trois jours fut laissé entre chaque traitement pour permettre l'élimination complète du traitement précédent et empêcher ainsi l'interaction des traitements.

De plus, dans le but de simplifier l'expression des résultats, seuls ont été utilisés et représentés ici les résultats jugés strictement nécessaires à la compréhension de l'effet d'un traitement : ainsi l'action d'un traitement donné pourra toujours être appréciée par la comparaison d'au moins trois valeurs qui réfèrent respectivement au jour précédant le début du traitement, au dernier jour de traitement et, enfin, au lendemain de l'arrêt du traitement.

Les animaux furent continuellement maintenus dans des conditions de température constante, d'abord à 24°C. pendant les premiers 67 jours de l'expérience, puis à 15°C. pour les 53 jours suivants, ensuite à 9°C. pour trois jours et, enfin à 2°C. pour le reste de la durée de l'expérience, soit 84 jours. L'expérience a eu une durée totale de 207 jours.

Enfin, en plus de l'examen nécropsique des animaux morts spontanément, deux autopsies furent faites au cours de l'expérience, dont la première au quatre-vingt-dix-septième jour, et la seconde au deux cent septième jour.

### *Résultats*

Dans l'interprétation de tous les tableaux où sont représentés les résultats, les chiffres placés entre les parenthèses réfèrent au nombre actuel d'animaux en expérience.

#### **A. Suites opératoires**

Afin de permettre l'épuisement complet de la sécrétion présente dans l'organisme après l'ablation de l'organe sécréteur, aucun traitement ne fut administré pendant les suites opératoires immédiates. C'est donc dire que pour les dix premiers jours de l'expérience, chaque groupe est considéré globalement, sans la distinction faite ultérieurement entre les animaux non traités et les animaux traités.

De plus, dans le seul but de comparer la répercussion immédiate de la nature même de l'opération sur la croissance et la résistance capillaire, un groupe d'animaux non opérés a servi ici de témoins absolus dans l'appréciation des variations de ces deux critères.

*Croissance :*

Les résultats de la croissance, compilés dans le tableau XII, sont représentés par les figures 17, 18 et 19.

TABLEAU XII

*Croissance des rats au cours des dix premiers jours après l'ablation des surrénales et de la thyroïde*

JOUR DE LA MESURE	GROUPES			
	TÉMOINS NON OPÉRÉS (20)	RATS OPÉRÉS		
		Sx (20)	Tx (20)	SxTx (24)
0.....	196,6 ± 3,84	187,3 ± 3,25	189,8 ± 2,22	215,8 ± 3,46
1.....	202,1 ± 3,96	184,0 ± 3,15	182,5 ± 2,82	211,5 ± 3,64
7.....	231,3 ± 4,42	208,7 ± 2,92	217,6 ± 2,61	219,8 ± 1,71
10.....	244,4 ± 4,90	216,9 ± 2,48	218,5 ± 2,60	213,6 ± 2,82
Variations totales :				
1. absolues.....	+47,8	+29,6	+28,7	-2,2
2. en pourcentage....	+24,3	+15,6	+15,1	-1,0
Valeurs de « p ».....	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,7

En prenant donc comme base de comparaison la croissance des animaux non opérés, il est évident que la surrénalectomie (groupe Sx) et la thyroïdectomie (groupe Tx) déterminent un égal retard dans la croissance, sans qu'il soit cependant possible d'observer quelque différence entre les deux groupes.

Si l'ablation isolée des surrénales ou de la thyroïde ne peut prévenir une augmentation encore hautement significative (p < 0,001) de poids,

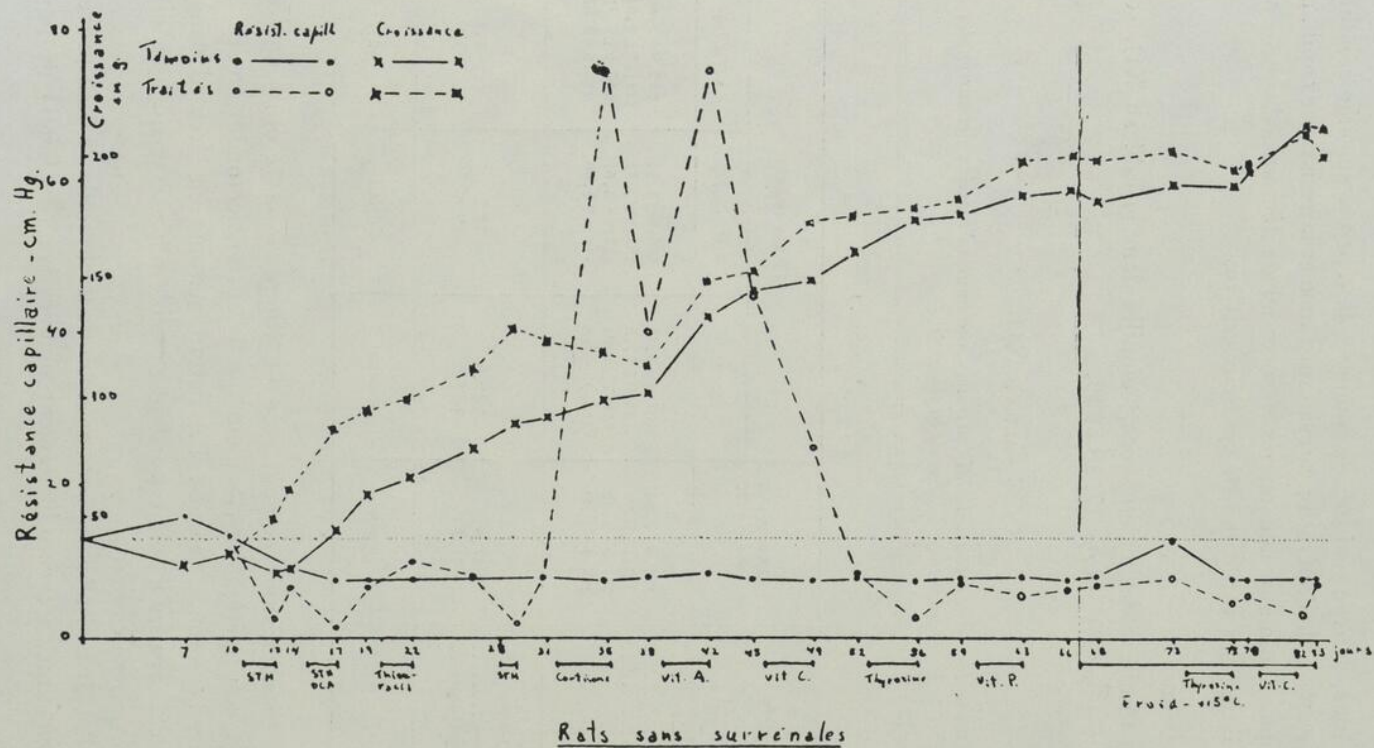


Figure 17. — Croissance et résistance capillaire des rats surrénalectomisés.

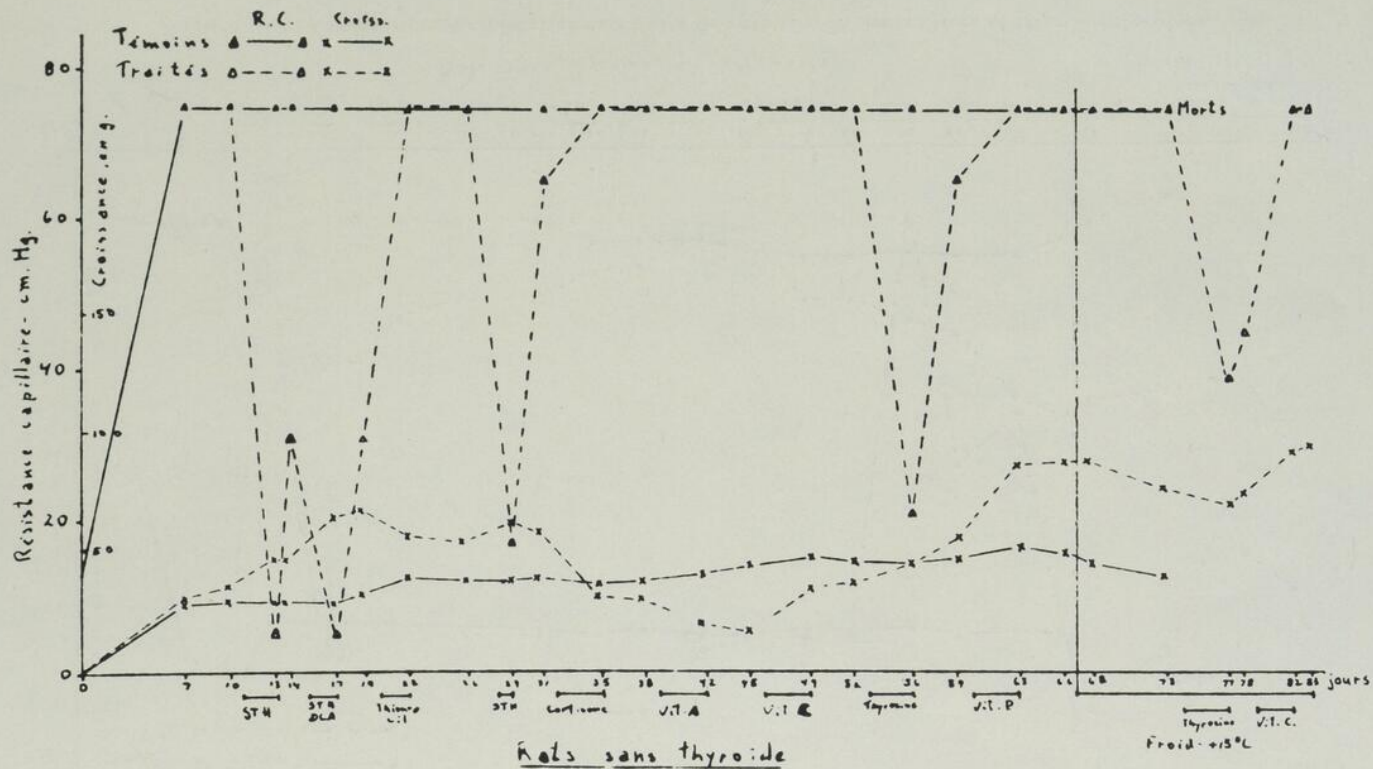


Figure 18. — Croissance et résistance capillaire de rats thyroïdectomisés.

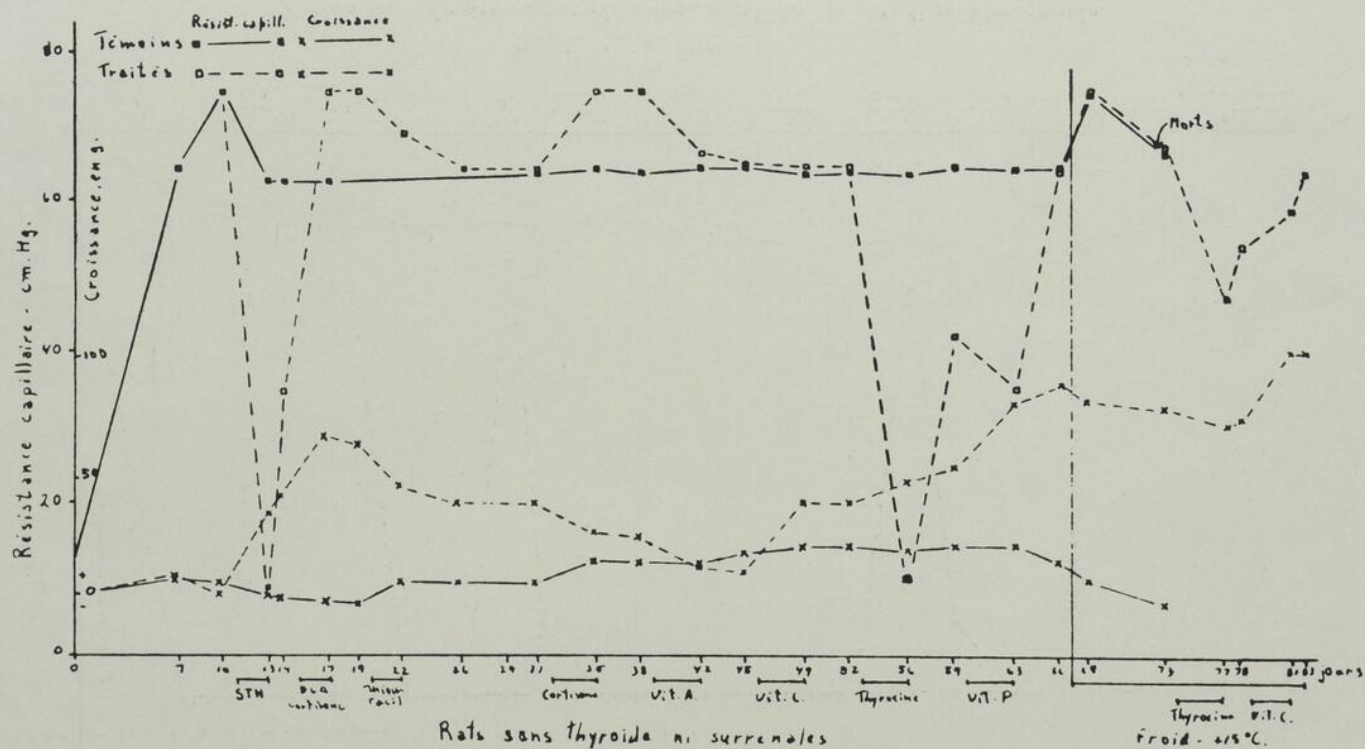


Figure 19. — Croissance et résistance capillaire de rats surrénalectomisés et thyroïdectomisés.

l'exérèse simultanée des surrénales et de la thyroïde (groupe  $SxTx$ ) entraîne un arrêt brusque de la croissance, manifesté par une chute de la courbe de poids. Cet arrêt de la croissance s'avèrera d'ailleurs définitif, comme l'indiquera plus tard la stabilisation et la diminution des valeurs du poids.

*Résistance capillaire :*

Les variations de la résistance capillaire, dont les valeurs apparaissent au tableau XIII, peuvent être suivies sur les figures 17, 18 et 19.

TABLEAU XIII

*Variations de la résistance capillaire au cours des dix premiers jours après l'ablation des surrénales et de la thyroïde*

JOUR DE LA MESURE	GROUPES			
	TÉMOINS NON OPÉRÉS (20)	RATS OPÉRÉS		
		$Sx$ (20)	$Tx$ (20)	$SxTx$ (24)
0.....	14,2 ± 0,20	13,2 ± 0,14	13,2 ± 0,14	13,2 ± 0,12
¼.....				17,7 ± 0,10
1.....	13,7 ± 0,14	6,5 ± 0,18	67,4 ± 0,16	
7.....	14,5 ± 0,16	15,7 ± 0,15	75,2 ± 0,00	65,2 ± 0,20
10.....	14,0 ± 0,15	13,4 ± 0,16	75,2 ± 0,00	75,2 ± 0,00
Variations totales :				
1. absolues.....	-0,2	+0,2	+ 62,0	+ 62,0
2. en pourcentage....	-1,4	+1,5	+469,7	+469,7
Valeurs de « p ».....	<0,5	<0,4	<0,001	<0,001

Il ne fait aucun doute que l'ablation de la thyroïde est suivie d'une ascension considérable de la résistance capillaire. Cette ascension, presque contemporaine de l'opération chez les animaux du groupe  $Tx$ , est cependant beaucoup moins rapide chez les animaux du groupe  $SxTx$ , qui ont subi en même temps une surrénalectomie. Cette augmentation maxima de la résistance capillaire, chez les animaux du groupe  $SxTx$ ,

ne semble d'ailleurs due qu'à l'influence du traumatisme chirurgical (le *stress* augmentant l'activité des hormones corticales restantes), puisque l'évolution de l'expérience établira que la résistance capillaire, dans ce groupe, ne peut présenter les mêmes valeurs maxima observées chez les animaux du groupe *Tx*.

D'autre part, l'étude des courbes du groupe *Sx* montre que, si l'augmentation de la résistance capillaire, qui accompagne le *stress*, doit être imputée à l'hyperactivité corticale du moment, la chute de la résistance capillaire déterminée par la surrénalectomie résulte à la fois de la perte de la fonction corticale et de l'exaltation momentanée de la fonction thyroïdienne. La légère réascension de la résistance capillaire, temporaire et très brève d'ailleurs, qui peut s'observer au septième jour après l'intervention, semble traduire la réaction de défense de l'organisme à l'acte chirurgical, qui se trouve évidemment très amoindrie par l'absence des surrénales.

#### B. Premiers 30 jours de traitements

Au onzième jour après l'intervention, soit également au onzième jour de l'expérience, tous les groupes d'animaux furent divisés en deux sous-groupes chacun, comprenant respectivement des animaux témoins non traités, et des animaux traités, auxquels furent administrés les différents traitements décrits au tableau XIV.

De plus, par suite, d'une part, de la mauvaise récupération postopératoire des animaux ayant subi à la fois l'ablation de leurs surrénales et de leur thyroïde, la mortalité étant, en effet, très précoce et très élevée dans ce groupe et, d'autre part, de l'intérêt particulier que pouvait présenter pour nous l'administration de certains traitements, la nature même des traitements, chez les animaux du groupe *SxTx*, a quelque peu différé, au cours des premiers 30 jours, des traitements donnés aux groupes *Sx* et *Tx*. A partir du trente-deuxième jour cependant, tous les traitements ont été uniformisés et sont devenus communs dans tous les groupes.

Enfin les différents résultats de la croissance (tableau XV) et de la résistance capillaire (tableau XVI) obtenus dans les divers groupes ont été simultanément représentés sur chacun des graphiques particuliers à chaque groupe, référant aux figures 17, 18 et 19.

TABLEAU XIV

*Protocole observé du onzième au trentième jour de l'expérience*

GROUPES	TRAITEMENT			DÉBUT	DURÉE
	Nature	Dose	Voie d'administration		
Sx et Tx	STH (Connaught)	4,0 mg	Sous-cutanée	11 <sup>e</sup> jour	3 jours
	STH + DCA	4,0 mg + 2,5 mg	Sous-cutanée	15 <sup>e</sup> jour	3 jours
	Thiouracil	10,0 mg	Orale	20 <sup>e</sup> jour	3 jours
	STH (Nordic)	1,0 U.I.	Sous-cutanée	28 <sup>e</sup> jour	2 jours
SxTx	STH (Connaught)	4,0 mg	Sous-cutanée	11 <sup>e</sup> jour	3 jours
	Cortisone + DCA	2,5 mg + 2,5 mg	Sous-cutanée	15 <sup>e</sup> jour	3 jours
	Thiouracil	10,0 mg	Orale	20 <sup>e</sup> jour	3 jours

Décembre 1959

L'AVANT MÉDICAL

653

TABLEAU XV

Variations de la croissance au cours des trente premiers jours après l'ablation de la thyroïde et des surrénales

JOUR DE LA MESURE	GROUPES					
	Sx		Tx		SxTx	
	Non traités	Traités	Non traités	Traités	Non traités	Traités
0.....	189,6±3,28(8)	185,8±3,12(12)	197,6±3,86(8)	184,6±2,90(12)	217,3±3,74(8)	214,9±3,52(16)
7.....	198,7±3,69	215,3±4,20	223,7±4,75	213,5±3,62	220,5±3,85	219,5±3,78
10.....	209,7±4,02	221,7±4,36	224,7±4,72	214,3±3,54	217,7±3,62	211,5±3,57
13.....	211,0±4,04	246,8±4,92	223,7±4,81	227,5±3,92	212,2±3,46	246,0±4,56(10)
14.....	213,6±4,02	248,2±4,96	223,9±4,80	227,5±3,86	211,4±3,38	252,2±4,64
17.....	226,7±4,56	274,4±5,78(10)	222,5±4,56	241,3±4,37	210,0±3,39	276,6±5,77
19.....	242,2±5,10	279,5±5,84	226,7±4,72	247,1±4,45	209,0±3,17	274,2±5,54
22.....	249,0±5,28	289,6±6,07	232,5±4,88	236,8±4,29	219,3±3,94(6)	258,8±5,28
27.....	265,7±5,96	300,2±6,28	229,5±4,79	228,7±4,12	217,6±3,78	251,4±5,02
29.....	270,6±5,92	315,8±6,86	231,5±4,86	241,8±4,74	—	—
31.....	274,7±5,98	313,2±6,70	232,0±4,84	238,7±4,78	—	—

TABLEAU XVI

Variations de la résistance capillaire, en cm de Hg, au cours des trente premiers jours après l'ablation des surrénales et de la thyroïde

JOUR DE LA MESURE	GROUPES					
	Sx		Tx		SxTx	
	Non traités	Traités	Non traités	Traités	Non traités	Traités
0.....	13,2±0,25(8)	13,2±0,16(12)	13,2±0,25(8)	13,2±0,16	13,2±0,25(8)	13,2±0,12(16)
7.....	15,7±0,19	15,7±0,17	75,2±0,00	75,2±0,00	65,2±0,26	65,2±0,22
10.....	13,4±0,20	13,4±0,19	75,2±0,00	75,2±0,00	75,2±0,00	75,2±0,00
13.....	9,4±0,16	2,5±0,12	75,2±0,00	5,5±0,21	62,7±0,17	9,2±0,00(10)
14.....	8,6±0,19	6,4±0,12	75,2±0,00	75,2±0,23	64,4±0,17	34,6±0,12
17.....	7,5±0,19	1,4±0,11	75,2±0,00	4,8±0,12	64,7±0,20	75,2±0,00
19.....	7,8±0,13	6,4±0,10(10)	75,2±0,00	31,2±0,20	64,7±0,20	75,2±0,00
22.....	8,4±0,13	9,7±0,15	75,2±0,00	75,2±0,00	64,2±0,31(6)	69,2±0,24
27.....	8,5±0,25	8,7±0,12	75,2±0,00	75,2±0,00	64,4±0,24	64,9±0,24
29.....	7,5±0,19	1,7±0,12	75,2±0,00	16,7±0,14	—	—
31.....	7,7±0,10	7,2±0,21	75,2±0,00	64,7±0,14	—	—

### 1. SOMATOTROPHINE (Connaught) :

Le traitement à la somatotrophine (STH) a débuté le onzième jour de l'expérience et a été appliqué simultanément aux trois groupes. D'une durée de trois jours, il a été administré par voie sous-cutanée à la dose quotidienne de 4,0 mg.

Il a semblé important de spécifier ici l'origine du produit (somatotrophine Connaught) puisque l'emploi ultérieur de la même substance, mais de provenance différente, a révélé une différence notable dans l'activité des deux produits.

#### *Croissance :*

L'administration de somatotrophine a déterminé, chez tous les animaux traités, une augmentation considérable de la croissance. Comparativement, en effet, à la courbe de croissance des animaux non traités, l'augmentation de poids est importante et hautement significative ( $p < 0,001$ ) dans tous les groupes.

Le fait que l'administration de somatotrophine soit la plus efficace dans le groupe *SxTx* peut peut-être signifier, en raison même de l'arrêt de leur croissance, une plus grande sensibilité de ces animaux à l'action de l'hormone, à moins que l'exaltation de l'action de l'hormone soit favorisée par l'absence de fonction corticale, comme semblerait l'indiquer une plus forte réponse chez les animaux surrénalectomisés (augmentation de 25,1 g) que chez les animaux thyroïdectomisés (augmentation de 13,2 g seulement) ; chez ces derniers, il n'est pas impossible non plus que l'action de l'hormone somatotrope soit diminuée par l'absence de thyroïde. Quoiqu'il en soit, il semblerait exister une relation certaine entre l'hormone somatotrope et les fonctions thyroïdienne et surrénaliennne.

Enfin, l'action spécifiquement favorable de l'hormone somatotrope sur la croissance peut être rapidement vérifiée par le ralentissement de la croissance qui, dans tous les groupes, suit l'arrêt du traitement.

#### *Résistance capillaire :*

L'action hautement dépressive de l'hormone somatotrope sur la résistance capillaire peut s'observer dans tous les groupes, indépendamment de la nature même de l'exérèse effectuée. Il semble toutefois que

la diminution la plus marquée soit observée chez les animaux surrénalectomisés, soit par suite de l'exaltation de la fonction thyroïdienne, ou plus probablement par suite de la suppression même de l'action antagoniste de la fonction corticale, comme semble l'indiquer la réascension plus rapide de la résistance capillaire dans le groupe *Tx* que dans le groupe *SxTx*, après l'arrêt du traitement à la somatotrophine.

## 2. SOMATOTROPHINE ET DÉSOXYCORTICOSTÉRONE :

Le traitement combiné à la somatotrophine (somatotrophine Connaught) et à la désoxycorticostérone (DCA) a débuté le quinzième jour de l'expérience et fut limité aux seuls animaux surrénalectomisés (groupe *Sx*) et thyroïdectomisés (groupe *Tx*). D'une durée de trois jours, il a été administré par voie sous-cutanée, à la dose quotidienne de 4,0 mg pour la somatotrophine et de 2,5 mg pour la désoxycortistérone.

### *Croissance :*

Si l'addition de désoxycorticostérone ne semble augmenter que peu l'influence favorable de la somatotrophine sur la croissance des animaux thyroïdectomisés ou même surrénalectomisés, sa présence permet au moins de prolonger l'action de l'hormone, qui est encore hautement positive 24 heures après l'arrêt du traitement.

### *Résistance capillaire :*

L'adjonction de désoxycorticostérone ne semble pas modifier de façon sensible la chute déjà très marquée de la résistance capillaire entraînée par l'administration d'hormone somatotrope. Par contre, de même que pour la croissance, la présence de désoxycortistérone semble favoriser la rétention ou, du moins, la prolongation de l'action de la somatotrophine, et empêcher ainsi le rapide retour aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement à la somatotrophine seule. Il est vrai, toutefois, que la répétition aussi rapprochée du même traitement ait pu déterminer un retard de récupération à l'action dépressive du traitement.

## 3. CORTISONE ET DÉSOXYCORTICOSTÉRONE :

Le traitement combiné à la cortisone et à la désoxycortistérone a débuté le quinzième jour de l'expérience, mais n'a été institué que chez les animaux du groupe *SxTx*, où il présentait l'immense intérêt d'étudier

l'influence d'une thérapeutique de remplacement cortical en l'absence même de la fonction thyroïdienne. D'une durée de trois jours, il a été administré par voie sous-cutanée, à la dose quotidienne de 2,5 mg pour chacune des hormones en cause.

*Croissance :*

L'association des deux hormones corticales semble favoriser momentanément la croissance et entraîne effectivement une augmentation de poids de 22,0 g, alors que la courbe pondérale des animaux témoins non traités demeure stationnaire. L'administration d'une thérapeutique, même insuffisante, de remplacement cortical s'avère donc efficace à prolonger la poussée de croissance qu'avait déterminée le traitement à l'hormone somatotrope.

*Résistance capillaire :*

Par contre, l'administration du double traitement hormonal est suivie d'une ascension rapide de la résistance capillaire à des valeurs maxima, qui est même maintenue 48 heures après l'arrêt du traitement. Une expérience antérieure (troisième expérience), qui sera d'ailleurs à plusieurs reprises confirmée ultérieurement, permet d'attribuer principalement à la cortisone cette action favorable de l'extrait cortical, dont la prolongation peut certes bénéficier de la présence de désoxycorticostérone.

C'est donc dire qu'en l'absence de la fonction thyroïdienne, l'administration de l'extrait cortical, représentée ici par l'association cortisone-désoxycorticostérone, peut entraîner une ascension maxima de la résistance capillaire.

4. THIOURACIL :

Le traitement au thiouracil a débuté le vingtième jour de l'expérience et fut administré à tous les groupes. D'une durée de trois jours, il a été donné par voie orale, à la dose de dix mg par jour.

*Croissance :*

Si le traitement au thiouracil ne semble exercer aucune influence sur la croissance des animaux surrénalectomisés, l'augmentation de poids étant comparable, dans ce groupe, à celle des animaux non traités, il détermine un arrêt de la croissance dans les deux autres groupes d'ani-

maux : la comparaison, dans chacun de ces groupes, entre les animaux non traités et les animaux traités montre, en effet, une chute plus ou moins importante de la courbe pondérale consécutive à l'administration de thiouracil.

Les résultats obtenus ici semblent donc indiquer que le thiouracil exerce une action nocive ou toxique sur la croissance de l'animal thyroïdectomisé (groupe *Tx*), que cette action est exagérée par la coexistence de surrénalectomie (groupe *SxTx*), et que l'action favorable du thiouracil sur la croissance [expérience 1 (16)] nécessite vraisemblablement la présence simultanée de la thyroïde et de la surrénale.

*Résistance capillaire :*

D'autre part, l'absence complète d'influence du thiouracil sur la résistance capillaire des animaux des groupes *Tx* et *SxTx* montre que cette action du thiouracil sur la résistance capillaire est essentiellement médiée par la fonction thyroïdienne ou, mieux, absolument dépendante de son action antithyroïdienne.

Bien plus, il semble que, même en présence d'une thyroïde intacte, cette action soit nulle ou extrêmement faible en l'absence de surrénales (groupe *Sx*), comme si, chez l'animal surrénalectomisé, l'exaltation de la fonction thyroïdienne empêchait une manifestation rapide de l'effet antithyroïdien du thiouracil, à moins que le seul blocage de la fonction thyroïdienne soit insuffisant, en l'absence de surrénales, à élever de façon importante la résistance capillaire : ceci voudrait dire que si la chute de la résistance capillaire est due à la fonction thyroïdienne, son ascension est sous l'exclusive dépendance de la fonction corticale.

5. SOMATOTROPHINE (Nordic) :

Ce dernier traitement à la somatotrophine a débuté le vingt-huitième jour de l'expérience et, par suite de la faible quantité du produit mise à notre disposition, fut limité aux groupes *Sx* et *Tx*. Il fut administré par voie sous-cutanée, à la dose quotidienne de 1,0 U.1. et pendant deux jours seulement.

Si la nature même des deux substances hormonales utilisées ici (somatotrophine Connaught et Nordic) ne peut être mise en doute, la différence de leur action respective sur la résistance capillaire doit certai-

nement orienter vers la réalité d'une différence dans leur activité somatotrope, qui serait peut-être expliquée par un degré différent de pureté biologique.

*Croissance :*

Il ne fait aucun doute, après comparaison avec la courbe de poids des animaux non traités, que l'administration de l'hormone détermine une accélération de la croissance aussi bien chez les animaux surrénalectomisés (groupe *Sx*) que thyroïdectomisés (groupe *Tx*). Par contre, le traitement n'ayant duré que deux jours, il est difficile de comparer les résultats actuels avec les résultats obtenus antérieurement avec un produit de même nature, mais de provenance différente, et de prévoir l'influence (même d'une journée supplémentaire seulement) de l'évolution du traitement sur la croissance.

*Résistance capillaire :*

Il est cependant possible d'observer, dès la première journée de traitement, la nocivité extrême du produit sur la résistance capillaire. D'ailleurs, après deux jours seulement de traitement, la diminution de la résistance capillaire est beaucoup plus importante qu'à la fin même du traitement par l'hormone somatotrope antérieurement utilisée.

Comme la chute de la résistance capillaire est une action propre de la somatotrophine (troisième expérience), il semble qu'on doive considérer les résultats obtenus comme d'assez justes critères d'appréciation de l'activité biologique des produits concernés.

### C. Avant l'exposition au froid

A partir du trente-deuxième jour après l'intervention, qui est aussi le trente-deuxième jour de l'expérience, la succession des traitements a désormais coïncidé dans tous les groupes, la nature et la dose des traitements administrés étant rigoureusement les mêmes dans tous les groupes.

Cette troisième phase de l'expérience, dont le protocole apparaît au tableau XVII, s'étend du trente-deuxième jour au soixante-quatorzième jour, soit depuis l'uniformisation des traitements dans tous les groupes au début de l'administration des traitements au froid, survenant sept jours après l'abaissement de la température de l'expérience à 15°C.

TABLEAU XVII

*Protocole observé du trente-deuxième au soixante-quatorzième jour de l'expérience*

NATURE	DOSE (en mg)	VOIE D'ADMINIS- TRATION	DÉBUT	DURÉE
Cortisone.....	2,5	Sous-cutanée	32 <sup>e</sup> jour	4 jours
$\beta$ -carotène.....	0,075	Orale	39 <sup>e</sup> jour	4 jours
Ascorbate de sodium.....	150,0	Orale	46 <sup>e</sup> jour	4 jours
Thyroxine de sodium.....	0,040	Sous-cutanée	53 <sup>e</sup> jour	4 jours
Catéchine.....	5,0	Orale	60 <sup>e</sup> jour	4 jours
Abaissement de la température à + 15°C...			67 <sup>e</sup> jour	53 jours

Les traitements se sont succédés à raison de un par semaine, l'administration même du traitement ne durant toutefois que quatre jours suivie, dans chaque cas, d'un repos subséquent de trois jours. Ici encore, l'influence respective de chaque traitement peut être appréciée par la comparaison des valeurs enregistrées avant le début du traitement et à la dernière journée de son administration. De plus, l'évolution après l'administration du traitement qui marque, en fait, la période de transition écoulée entre deux traitements, peut être suivie en référant aux résultats recueillis le troisième jour qui suit, dans chaque groupe, l'arrêt du traitement.

Enfin, les différents résultats de la croissance et de la résistance capillaire, qui ont été compilés séparément dans les tableaux XVIII et XIX, ont toutefois été simultanément représentés sur chacun des graphiques particuliers à chaque groupe d'animaux, auxquels nous avons d'ailleurs déjà référé antérieurement (figures 17, 18 et 19).

1. CORTISONE :

Le traitement à la cortisone a débuté le trente-deuxième jour et a été institué simultanément dans tous les groupes. D'une durée de quatre jours, il a été administré par voie sous-cutanée à la dose de 2,5 mg par jour.

TABLEAU XVIII

Variations de la croissance, en g, du trente et unième au soixante-treizième jour de l'expérience

JOUR DE LA MESURE	GROUPES					
	Sx		Tx		SxTx	
	Non traités	Traités	Non traités	Traités	Non traités	Traités
31.....	274,7±5,98(8)	313,3±6,70(10)	232,0±4,84(8)	238,7±4,78(12)	221,5±3,91(4)	251,4±5,02(10)
35.....	288,7±6,19	303,8±6,35	230,2±4,80	213,2±3,69	227,5±4,11	239,0±4,72
38.....	298,6±6,36	300,2±6,27	232,7±4,87	211,0±3,56	227,0±4,08	235,6±4,64
42.....	318,0±7,12	333,4±6,98	236,2±4,94	201,3±3,42	226,5±4,02	223,0±4,46
45.....	326,4±7,27	339,6±7,12	238,6±4,98	197,7±2,96	229,5±4,24	220,2±4,35
49.....	337,2±7,96	357,8±7,92	241,7±5,13	214,5±3,29	233,5±4,43	250,5±5,14(8)
52.....	345,3±8,20	361,2±8,06	239,6±5,07	216,8±3,32	232,6±4,38	251,0±5,08
56.....	356,0±8,66	365,8±8,14	237,5±5,09	230,0±3,98	231,0±4,35	260,2±5,72
59.....	359,9±8,75	369,2±8,27	240,6±5,22	241,2±4,21	232,2±4,41	265,6±5,87
63.....	367,5±8,97	386,2±9,08	244,5±5,46	265,3±5,06	233,5±4,56	293,7±6,67
66.....	369,0±9,04	388,2±9,06	242,8±5,39	268,4±5,18	228,0±4,39	301,8±7,04
67.....	369,5±9,02	388,8±9,10	242,0±5,42	269,5±5,14	226,0±4,42	303,0±7,08
73.....	372,2±9,44	390,2±9,25	234,2±5,26	258,0±5,02	210,6±4,04	289,6±6,84

TABLEAU XIX

Variations de la résistance capillaire, en cm de Hg, du trente et unième au soixante-treizième jour

JOUR DE LA MESURE	GROUPES					
	Sx		Tx		SxTx	
	Non traités	Traités	Non traités	Traités	Non traités	Traités
31.....	7,7±0,10(8)	7,2±0,21(10)	75,2±0,00(8)	64,7±0,14(12)	64,4±0,17(4)	64,9±0,24(10)
35.....	7,5±0,19	75,2±0,00	75,2±0,00	75,2±0,00	64,9±0,17	75,2±0,00
38.....	7,7±0,10	40,2±0,24	75,2±0,00	75,2±0,00	64,4±0,17	75,2±0,00
42.....	8,5±0,13	75,2±0,00	75,2±0,00	75,2±0,00	64,7±0,20	66,5±0,24
45.....	7,8±0,14	45,2±0,24	75,2±0,00	75,2±0,00	64,7±0,20	64,8±0,19
49.....	7,5±0,19	25,2±0,24	75,2±0,00	75,2±0,00	64,4±0,17	64,9±0,14(8)
52.....	7,7±0,10	8,2±0,19	75,2±0,00	75,2±0,00	64,4±0,17	64,8±0,17
56.....	7,4±0,16	2,6±0,11	75,2±0,00	20,7±0,14	64,4±0,17	10,2±0,25
59.....	7,8±0,14	7,5±0,16	75,2±0,00	64,7±0,14	64,7±0,20	42,2±0,25
63.....	8,1±0,14	5,9±0,10	75,2±0,00	75,2±0,00	64,7±0,20	35,4±0,16
66.....	7,8±0,14	6,5±0,12	75,2±0,00	75,2±0,00	64,7±0,17	64,8±0,20
67.....	8,4±0,10	6,9±0,12	75,2±0,00	75,2±0,00	75,2±0,00	75,2±0,00
73.....	13,2±0,25	8,1±0,11	75,2±0,00	75,2±0,00	66,9±0,17	67,2±0,10

*Croissance :*

L'administration de cortisone détermine un arrêt de la croissance chez les animaux de tous les groupes, traduit par une chute importante de la courbe du poids. Il semble toutefois que la déperdition pondérale soit la plus marquée chez les animaux sans thyroïde (groupe Tx), alors qu'elle apparaît considérablement diminuée par l'absence de surrénales, principalement dans le groupe Sx, où la perte de poids est la moindre. Une telle constatation ne devrait cependant pas surprendre, puisque, si le traitement à la cortisone constitue une thérapeutique de remplacement chez les animaux surrénalectomisés, il est par contre administré, dans le groupe Tx, à des animaux dont la surrénale est intacte et qui seront effectivement les seuls à présenter une surcharge en hormones corticales.

L'influence du traitement est encore manifeste dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement, et les courbes de croissance, dans tous les groupes, demeurant stationnaires jusqu'à l'administration du traitement suivant.

*Résistance capillaire :*

La réponse de la résistance capillaire à l'administration de cortisone est la même dans tous les groupes et se traduit par une ascension rapide à des valeurs maxima. Cette action de la cortisone a, d'ailleurs, déjà été constatée plusieurs fois antérieurement.

L'influence du traitement semble, d'autre part, assez durable puisque les valeurs de la résistance capillaire, dans tous les groupes, sont encore considérablement élevées trois jours après l'arrêt du traitement. Une telle constatation, rapprochée d'une observation semblable faite antérieurement au cours de l'étude de la croissance, voudrait peut-être signifier que la surrénalectomie favorise effectivement une meilleure conservation ou encore une plus grande rétention des hormones corticales administrées, à moins qu'elle ne retarde tout simplement leur élimination.

*2.  $\beta$ -CAROTÈNE :*

Le traitement au  $\beta$ -carotène a été institué le trente-neuvième jour de l'expérience, trois jours après l'arrêt du traitement à la cortisone. D'une durée de quatre jours, il a été administré par voie orale, à la dose quotidienne de 0,075 mg.

*Croissance :*

Le traitement au  $\beta$ -carotène a entraîné une augmentation de poids importante chez tous les animaux surrénalectomisés du groupe *Sx* (augmentation de 33,4 g). Par contre, son administration a provoqué un arrêt de la croissance chez les animaux thyroéoprives des groupes *Tx* et *SxTx* : cette influence dépressive est même retrouvée trois jours après l'arrêt du traitement, bien que les pertes de poids soient alors beaucoup moindres.

*Résistance capillaire :*

La comparaison des valeurs de la résistance capillaire chez les animaux non traités et chez les animaux traités montre également que le traitement au  $\beta$ -carotène n'est efficace que chez les animaux surrénalectomisés, où il détermine une ascension maxima de la résistance capillaire : l'administration de  $\beta$ -carotène est, en effet, sans aucune influence sur la résistance capillaire des deux autres groupes, étant inefficace à modifier les valeurs de résistance capillaire des animaux surrénalectomisés et thyroïdectomisés (groupe *SxTx*).

Il semble donc évident que l'action du  $\beta$ -carotène sur la résistance capillaire nécessite la présence de la fonction thyroïdienne et doit être essentiellement attribuée à son action antithyroïdienne. De plus, la prolongation de l'effet du  $\beta$ -carotène, après l'arrêt du traitement, porte à croire que son élimination de l'organisme est plutôt lente.

**3. ASCORBATE DE SODIUM :**

Le traitement à l'ascorbate de sodium a débuté le quarante-sixième jour de l'expérience, trois jours après l'arrêt du traitement au  $\beta$ -carotène. D'une durée de quatre jours, il a été administré par voie orale, à la dose de 150 mg par jour.

*Croissance :*

L'administration de vitamine C détermine un regain de croissance qu'il est possible d'observer dans tous les groupes. La comparaison, dans chaque groupe, entre les animaux non traités et les animaux traités montre que cette augmentation de poids est toutefois beaucoup plus marquée en l'absence de fonction thyroïdienne (groupes *Tx* et *SxTx*).

Sans qu'il soit toutefois possible d'en donner une explication, il semble que la croissance des animaux à la fois privés de leurs surrénales et de leur thyroïde puisse particulièrement bénéficier d'un tel traitement à la vitamine C.

Enfin, l'arrêt du traitement marque également la suppression de l'influence de la vitamine, et les taux de croissance ne diffèrent alors aucunement entre les animaux non traités et les animaux préalablement traités.

*Résistance capillaire :*

A l'opposé des résultats obtenus sur la croissance, le traitement à la vitamine C ne semble exercer aucune influence sur la résistance capillaire des animaux des groupes  $T_x$  et  $S_xT_x$ . Il est vrai toutefois, que, chez les animaux thyroïdectomisés (groupe  $T_x$ ), la résistance capillaire a déjà atteint sa valeur maxima : dans ce cas, seule la durée de la dépression maxima exercée permettrait de déterminer si l'acide ascorbique peut influencer la valeur de résistance capillaire obtenue, après un temps fixe de 60 secondes, chez l'animal thyroïdectomisé. Or, puisque la vitamine C est capable d'augmenter l'action de la cortisone sur la résistance capillaire, il est très vraisemblable qu'elle diminuerait davantage le temps d'apparition des pétéchies chez l'animal thyroïdectomisé où, par suite de l'exaltation de la fonction corticale déterminée par la thyroïdectomie, la résistance capillaire est déjà très élevée.

Enfin, son administration, dans le groupe  $S_x$ , semble favoriser la chute de la résistance capillaire, qui accompagne le rétablissement de la fonction thyroïdienne momentanément amoindrie par le précédent traitement au  $\beta$ -carotène.

L'ensemble de ces résultats tend donc à montrer qu'en l'absence de fonction corticale, l'acide ascorbique serait impuissant à élever la résistance capillaire. De plus, par suite même du conditionnement qu'elle semble exercer à l'égard de l'action dépressive de la fonction thyroïdienne chez les animaux surrénalectomisés, la vitamine C semble posséder des effets différents suivant le comportement même des fonctions thyroïdiennes et surrénaliennes, puisque le traitement à l'acide ascorbique est sans effet chez l'animal à la fois surrénalectomisé et thyroïdectomisé.

Le problème du mécanisme d'action de l'acide ascorbique sur la résistance capillaire sera plus longuement étudié au cours d'une prochaine expérience (à publier). Qu'il suffise pour le moment de dire que l'acide ascorbique, qui, en l'absence des surrénales, semble favoriser l'action de l'hormone thyroïdienne, alors qu'en l'absence de thyroïde, elle semble favoriser l'action des hormones corticales, pourrait bien n'être qu'un facteur général de conditionnement dont l'action serait déterminée par le sens ou la prépondérance même de la fonction hormonale qu'elle intensifie momentanément.

#### 4. THYROXINE :

Le traitement à la thyroxine a été commencé le cinquante-troisième jour de l'expérience, soit trois jours après l'arrêt du traitement à l'acide ascorbique. D'une durée de quatre jours, il a été administré par voie sous-cutanée à la dose quotidienne de 0,040 mg.

##### *Croissance :*

La comparaison des courbes de croissance des animaux témoins non traités et des animaux recevant de la thyroxine montre que seule la croissance des animaux thyroïdoprives (groupes *Tx* et *SxTx*) peut bénéficier de l'administration de thyroxine, la thyroxine permettant alors une véritable thérapeutique de remplacement ou de substitution chez ces animaux. D'autre part, la prolongation de l'effet du traitement, après sa suppression, résulte vraisemblablement de la forte dose de thyroxine administrée.

##### *Résistance capillaire :*

Les résultats obtenus par la mesure de la résistance capillaire montrent que le traitement à la thyroxine s'accompagne, dans tous les groupes, d'une diminution considérable de la résistance capillaire. La valeur de la résistance capillaire est évidemment la plus faible chez les animaux du groupe *Sx*, où les valeurs sont initialement déjà très basses. D'autre part, la diminution de la résistance capillaire est, d'une façon générale, la plus importante chez les animaux privés de leur fonction surrénalienne (groupe *Sx* et *SxTx*). La plus grande résistance des animaux thyroïdectomisés (groupe *Tx*) à l'influence extrêmement dé-

pressive de la thyroxine semble d'ailleurs devoir être expliquée par l'existence, chez eux, de la sécrétion corticale, dont l'action antagoniste sur la sécrétion thyroïdienne est bien connue.

La réascension de la résistance capillaire, après l'arrêt du traitement, semblant toutefois légèrement moins rapide chez les animaux thyroéoprives (groupes *Tx* et *SxTx*), il n'est pas impossible que l'absence de fonction thyroïdienne favorise ou la conservation ou la rétention, dans l'organisme, de l'hormone administrée, rejoignant en cela l'hypothèse antérieurement donnée pour la cortisone.

#### 5. CATÉCHINE :

Le traitement à la catéchine a débuté le soixantième jour de l'expérience, soit trois jours après l'arrêt du traitement à la thyroxine. D'une durée de quatre jours, il a été administré par voie orale, à la dose quotidienne de cinq mg.

##### *Croissance :*

L'administration de catéchine détermine, dans tous les groupes, une augmentation de poids substantielle, qui est toutefois beaucoup plus importante chez les animaux thyroïdectomisés (groupes *Tx* et *SxTx*). L'influence du traitement n'est, toutefois, en aucune façon prolongée et cesse avec la suppression du traitement.

##### *Résistance capillaire :*

L'administration de catéchine semble entraîner une diminution de la résistance capillaire des animaux du groupe *SxTx*. Or, puisqu'il n'est pas possible d'apprécier son influence chez les animaux thyroïdectomisés (groupe *Tx*), où la réascension de la résistance capillaire à sa valeur maxima est d'abord le fait de la thyroïdectomie, et qu'elle abaisse la résistance capillaire des animaux surrénalectomisés (groupe *Sx*), possédant leur fonction thyroïdienne, il semble qu'il faille attribuer à la thyroxine résiduelle la médiation de l'influence dépressive de la vitamine.

Des expériences antérieures [expérience 2 (14), expérience 6 (15) et expérience 1 (16)] ayant en effet montré l'influence favorable de la vitamine sur la résistance capillaire, il semblerait ainsi justifié de conclure que la présence de la surrénale est nécessaire à la manifestation de

cette action, à moins évidemment que la dose utilisée ici soit absolument inefficace chez le rat : cette dernière hypothèse paraît toutefois peu vraisemblable, du fait même de la diminution de la résistance capillaire chez les animaux thyroéoprives.

Par conséquent, du double fait qu'elle n'ait pas d'action positive chez les animaux sans surrénales (groupes  $Sx$  et  $SxTx$ ) et qu'elle exerce un effet dépressif chez les animaux possédant leur thyroïde (groupe  $Sx$ ), il est donc absolument vraisemblable qu'en l'absence de surrénales, la catéchine favorise effectivement l'action dépressive de la thyroxine normalement sécrétée (groupe  $Sx$ ) ou résiduelle (groupe  $SxTx$ ).

Il n'est donc pas impossible que la vitamine P, soit par son action sur la vitamine C, soit encore par une action propre et indépendante, reconnaisse, en fait, un mécanisme d'action similaire à celui de la vitamine C ou même s'identifiant avec ce dernier.

#### 6. ABAISSEMENT DE LA TEMPÉRATURE À 15°C. :

Au soixante-septième jour de l'expérience, tous les animaux, qui avaient été jusqu'à ce moment maintenus à la température constante de 24°C., ont été placés à la température de 15°C. et gardés dans ces conditions pendant les 53 jours suivants, soit jusqu'au cent vingtième jour. C'est donc dire qu'à partir de ce jour, tous les traitements ont été administrés au froid et leur influence étudiée en fonction du froid.

Avant toutefois de passer à l'étude de l'action de ces traitements, il serait peut-être intéressant, en raison même des opérations subies par ces animaux, de considérer isolément les perturbations apportées par le froid sur la croissance et la résistance capillaire.

#### *Croissance :*

L'observation quotidienne du poids des animaux montre qu'après sept jours d'exposition à un froid d'une intensité très peu marquée, seuls les animaux surrénalectomisés (groupe  $Sx$ ) présentent un gain de poids significatif de la reprise de la croissance ; chez les animaux des deux autres groupes, en effet, la diminution de poids est générale et très importante, encore plus marquée peut-être chez les animaux à la fois privés de leurs surrénales et de leur thyroïde. Il semble donc que

la présence de la thyroïde soit nécessaire à l'adaptation de l'organisme à un abaissement de la température extérieure.

Une telle constatation confirme une fois de plus notre conception du mécanisme général de défense de l'organisme à l'agression du froid, même si ce froid est d'intensité très légère. Si la première phase de résistance, contemporaine de l'exposition même au froid, relève principalement de la fonction corticale, la seconde phase d'adaptation, au cours de laquelle l'organisme s'adapte aux nouvelles conditions de son milieu extérieur, dépend uniquement de la fonction thyroïdienne. Les résultats actuels démontrent parfaitement la justesse ou l'exactitude d'une telle conception : d'une part, la reprise de la croissance chez les seuls animaux dont la thyroïde est intacte (groupe  $S_x$ ) ; d'autre part, une perte pondérale moins élevée chez les animaux qui, thyroïdectomisés et, partant, non adaptés, possèdent toutefois leurs surrénales (groupes  $T_x$ ) : la phase de résistance, qui s'est prolongée jusqu'à la période d'épuisement, a d'ailleurs été plus énergique et plus longue chez les animaux de ce groupe, comparativement aux animaux du groupe  $S_x T_x$ , comme l'indiquera l'évolution de l'expérience.

Enfin, il ne fait aucun doute que seule la faible intensité du stimulus (chute de 9° seulement de la température : de + 24°C. à + 15°C.) permet d'expliquer la résistance des animaux surrénalectomisés à l'exposition au froid : ce froid d'intensité relativement légère est cependant déjà suffisant à prévenir l'adaptation des animaux thyroïdectomisés.

#### *Résistance capillaire :*

Il semble que la légère élévation de la résistance capillaire, observée chez les animaux surrénalectomisés lors de l'exposition au froid, doive être imputée soit à l'intervention d'un phénomène vasculaire purement local, comme par exemple le simple état de vasoconstriction périphérique déclenché par le froid, ou soit encore à l'utilisation momentanée des corticoïdes tissulaires résiduels qui, éventuellement, peuvent être encore présents.

#### **D. Après l'exposition au froid**

Après avoir considéré l'influence spécifique de l'exposition au froid sur la croissance et la résistance capillaire et après avoir constaté l'in-

fluence de la nature même de l'opération initiale sur le caractère de la réponse de la croissance à l'agression du froid, nous avons jugé intéressant, par suite précisément de l'absence d'adaptation des animaux thyroïdectomisés aux nouvelles conditions de leur milieu extérieur, d'étudier successivement l'action de la thyroxine et de l'acide ascorbique sur la croissance et la résistance capillaire. Un résumé de la disposition des traitements après l'exposition au froid peut être trouvé au tableau XX.

TABEAU XX

*Protocole des traitements à la thyroxine et à la vitamine C après l'exposition au froid*

NATURE	DOSE (en mg)	VOIE D'ADMINIS- TRATION	DÉBUT	DURÉE
Thyroxine de sodium.....	0,040	Sous-cutanée	74 <sup>e</sup> jour	4 jours
Ascorbate de sodium.....	150,0	Orale	79 <sup>e</sup> jour	4 jours

Enfin, les variations de la croissance (tableau XXI) et de la résistance capillaire (tableau XXII) peuvent être suivies, comme antérieurement, sur les graphiques particuliers à chacun des groupes d'animaux (figures 17, 18 et 19).

1. THYROXINE :

Le traitement à la thyroxine a été institué le soixante-quatorzième jour de l'expérience, soit sept jours après l'abaissement de la température à 15°C. D'une durée de quatre jours, il a été administré par voie sous-cutanée, à la dose quotidienne de 0,040 mg.

*Croissance :*

L'administration de thyroxine, même en entraînant une légère chute de poids chez les animaux de tous les groupes, a permis une survie totale des animaux thyroïdoprives (groupes Tx et SxTx), alors que tous les animaux témoins non traités de ces derniers groupes ont succombé rapidement à l'exposition au froid : en effet, tous les animaux non

TABLEAU XXI

Croissance, en g, au cours de l'administration de thyroxine et de vitamine C après l'exposition au froid

JOUR DE LA MESURE	GROUPES					
	Sx		Tx		SxTx	
	Non traités	Traités	Non traités	Traités	Non traités	Traités
73.....	372,2 ± 9,44(8)	390,2 ± 9,25(10)	234,2 ± 5,26(8)	258,0 ± 5,02(12)	210,6 ± 4,04(4)	289,6 ± 6,84(8)
77.....	372,0 ± 9,48	381,8 ± 9,04	—	248,8 ± 4,89	—	283,3 ± 6,46
78.....	376,7 ± 9,64	386,0 ± 9,17	—	254,4 ± 5,06	—	285,7 ± 6,58
82.....	397,7 ± 9,98(6)	396,8 ± 9,46	—	272,2 ± 5,87	—	312,5 ± 7,12(4)
83.....	396,3 ± 10,04	388,6 ± 9,29	—	274,0 ± 5,94	—	313,0 ± 7,16

TABLEAU XXII

Variations de la résistance capillaire, en cm de Hg, au cours de l'administration de thyroxine et de vitamine C après l'exposition au froid

JOUR DE LA MESURE	GROUPES					
	Sx		Tx		SxTx	
	Non traités	Traités	Non traités	Traités	Non traités	Traités
73.....	13,2 ± 0,25(8)	8,1 ± 0,11(10)	75,2 ± 0,00(8)	75,2 ± 0,00(12)	66,9 ± 0,21(4)	67,2 ± 0,10(8)
77.....	8,1 ± 0,14	4,8 ± 0,12	—	39,4 ± 0,30	—	47,2 ± 0,30
78.....	7,9 ± 0,10	6,0 ± 0,11	—	44,8 ± 0,24	—	54,2 ± 0,29
82.....	7,7 ± 0,11(6)	3,3 ± 0,12	—	75,2 ± 0,00	—	59,2 ± 0,35(4)
83.....	7,9 ± 0,13	7,1 ± 0,10	—	75,2 ± 0,00	—	65,2 ± 0,35

traités du groupe  $SxTx$  étaient morts au septième jour de l'exposition au froid (correspondant au soixante-treizième jour de l'expérience), alors que la survie des animaux du groupe  $Tx$  a pu être prolongée jusqu'au soixante-dix-septième jour de l'expérience (correspondant au onzième jour de l'exposition au froid). Cette légère différence dans la survie des animaux de ces deux groupes doit nécessairement être imputée à la présence des surrénales chez les animaux du groupe  $Tx$ .

Par conséquent, à la fin du traitement à la thyroxine, de tous les animaux témoins non traités de l'expérience, seuls ceux du groupe  $Sx$  ont pu survivre à l'exposition au froid. D'autre part, le fait que l'administration de thyroxine a permis la survie des animaux traités, sans toutefois améliorer leur courbe pondérale, doit être expliqué par la dose même de thyroxine utilisée ici, qui est bien supérieure à la sécrétion physiologique de la thyroïde. D'ailleurs, la rapide ascension de la courbe après l'arrêt du traitement montre bien l'exactitude d'une telle explication.

Enfin, l'administration de thyroxine, en assurant la survie des animaux thyroïdectomisés (groupes  $Tx$  et  $SxTx$ ), confirme une fois de plus notre conception suivant laquelle l'adaptation de l'organisme exposé au froid relève uniquement de la fonction thyroïdienne.

*Résistance capillaire :*

Le traitement à la thyroxine s'accompagne, dans tous les groupes, d'une chute importante de la résistance capillaire, qui apparaît toutefois moins marquée qu'à la température normale : cette différence doit vraisemblablement être considérée comme une diminution de la toxicité ou de la nocivité de la thyroxine au froid, résultant soit de l'augmentation des besoins de l'organisme ou soit encore d'une meilleure utilisation créée par l'augmentation des besoins. La réascension de la résistance capillaire à ses valeurs initiales est d'ailleurs plus rapide au froid qu'à la température normale.

D'autre part, l'abaissement de la résistance capillaire observée chez les animaux témoins non traités du groupe  $Sx$ , une fois disparu l'effet de la réaction vasculaire locale, doit être vraisemblablement interprété comme la conséquence de l'hyperactivité thyroïdienne déterminée par l'exposition au froid.

## 2. ASCORBATE DE SODIUM :

Le traitement à l'ascorbate de sodium a été institué le soixante-dix-neuvième jour de l'expérience (correspondant au treizième jour de l'exposition au froid), soit deux jours après l'arrêt du traitement à la thyroxine. Également d'une durée de quatre jours, il a toutefois été administré par voie orale, à la dose de 150 mg par jour.

### *Croissance :*

L'administration d'acide ascorbique détermine chez les animaux thyroéoprives (groupes *Tx* et *SxTx*), une augmentation importante de poids, qui ne peut bien résulter cependant, comme semble l'indiquer la discussion des résultats de la résistance capillaire, que de l'exaltation, par la vitamine C, de l'action de la thyroxine résiduelle, provenant du traitement précédent.

Chez les animaux surrénalectomisés, au contraire, la comparaison des courbes de croissance des animaux non traités et des animaux traités montre que le traitement à l'acide ascorbique diminue sensiblement l'augmentation de poids observée chez les animaux témoins. Une telle constatation semble vouloir confirmer notre hypothèse que l'acide ascorbique, en l'absence de fonction corticale, favoriserait ou conditionnerait l'action de l'hormone thyroïdienne : l'exaltation, ici, de l'action de la sécrétion thyroïdienne par la vitamine C expliquerait le ralentissement momentané de la croissance.

### *Résistance capillaire :*

La diminution de la résistance capillaire observée, chez les animaux surrénalectomisés (groupe *Sx*), à l'occasion du traitement à l'acide ascorbique, de même que sa réascension immédiate avec l'arrêt du traitement, semblent encore une fois favoriser une augmentation momentanée de l'action de la fonction thyroïdienne par la vitamine C.

## E. Après la première division

Dans le but de préciser l'interaction de l'acide ascorbique et de la thyroxine, l'influence de l'acide ascorbique associée ou non à la thyroxine fut ensuite recherchée sur la croissance et la résistance capillaire.

*Protocole expérimental*

Par suite de la diminution croissante du nombre d'animaux de chacun des groupes, et en raison même des cadres requis pour la continuation de l'expérience, une nouvelle répartition des animaux fut à ce moment jugée nécessaire. C'est ainsi que les animaux restants du groupe *Tx* ont servi à constituer trois nouveaux sous-groupes, comprenant un nouveau groupe d'animaux non traités et deux autres groupes d'animaux traités recevant de l'acide ascorbique associé ou non à la thyroxine. Il en a été de même pour les animaux du groupe *SxTx* qui, en raison précisément du nombre restreint d'animaux restés vivants, n'ont toutefois pu permettre la formation d'un troisième groupe d'animaux témoins non traités. Quant au groupe des animaux surrénalectomisés (groupe *Sx*), le sous-groupe des animaux non traités demeurant le même qu'antérieurement, seul le groupe des animaux traités fut subdivisé de façon à permettre le double traitement par l'acide ascorbique seul ou associé à la thyroxine.

Le traitement à l'acide ascorbique, associé ou non à la thyroxine, a donc été institué, après redivision des groupes, le quatre-vingt-quatrième jour de l'expérience. D'une durée de huit jours, il a été administré par voie orale et à la dose de 150 mg par jour pour l'acide ascorbique, et par voie sous-cutanée, à la dose quotidienne de 0,040 mg pour la thyroxine.

Enfin, une autopsie fut pratiquée le quatre-vingt-dix-septième jour de l'expérience, soit 13 jours après la redivision des groupes, chez tous les animaux thyroïdectomisés du groupe *Tx*.

*Résultats**Croissance :*

Les variations de la croissance compilées au tableau XXIII sont représentées sur la figure 20.

L'étude des résultats montre que, chez les animaux surrénalectomisés (groupe *Sx*), l'acide ascorbique seul entraîne une légère augmentation de poids, alors que son association à la thyroxine n'est suivie d'aucune modification de la courbe pondérale ; par contre, l'arrêt du traitement

TABLEAU XXIII

*Croissance des rats surrénalectomisés et thyroïdectomisés recevant de la thyroxine et de la vitamine C au cours de leur exposition à 15°C.*

JOUR DE LA MESURE	GROUPES							
	Sx			Tx			SxTx	
	Non traités (6)	Ascor- bate (2)	Ascor- bate et Thyroxine (2)	Non traités (2)	Ascor- bate (4)	Ascor- bate et Thyroxine (4)	Ascor- bate (2)	Ascor- bate et Thyroxine (2)
83.....	396,3	404,0	359,0	389,2	257,0	283,5	310,2	316,0
84.....	395,7	397,6	348,4	287,0	261,0	278,2	291,6	304,2
90.....	385,3	415,5	349,4	279,3	258,5	256,6	300,8	286,0
95.....	390,7	401,0	356,3	277,8	252,5	237,5	294,4	234,6
96.....	388,3	399,6	364,6	275,7	247,0	246,0	297,8	228,4

à l'acide ascorbique et à la thyroxine détermine, dans ce cas, une reprise de la croissance, qui est encore évidente six jours après la cessation du traitement.

Chez les animaux des deux groupes (groupes Tx et SxTx), l'administration des traitements ne semble exercer aucun effet favorable, si ce n'est peut-être que l'association d'acide ascorbique et de thyroxine entraîne une chute de poids légèrement plus marquée que l'acide ascorbique seul ou encore l'absence de tout traitement.

Enfin, qu'il suffise de signaler ici qu'aucune mortalité n'a été enregistrée au cours de l'expérience.

#### *Résistance capillaire :*

Les variations de la résistance capillaire, dont les valeurs ont été compilées dans le tableau XXIV, peuvent être suivies sur la figure 21.

L'étude des résultats montre que si le traitement à l'acide ascorbique n'entraîne une légère diminution de la résistance capillaire que chez les animaux surrénalectomisés (groupe Sx), son association à la

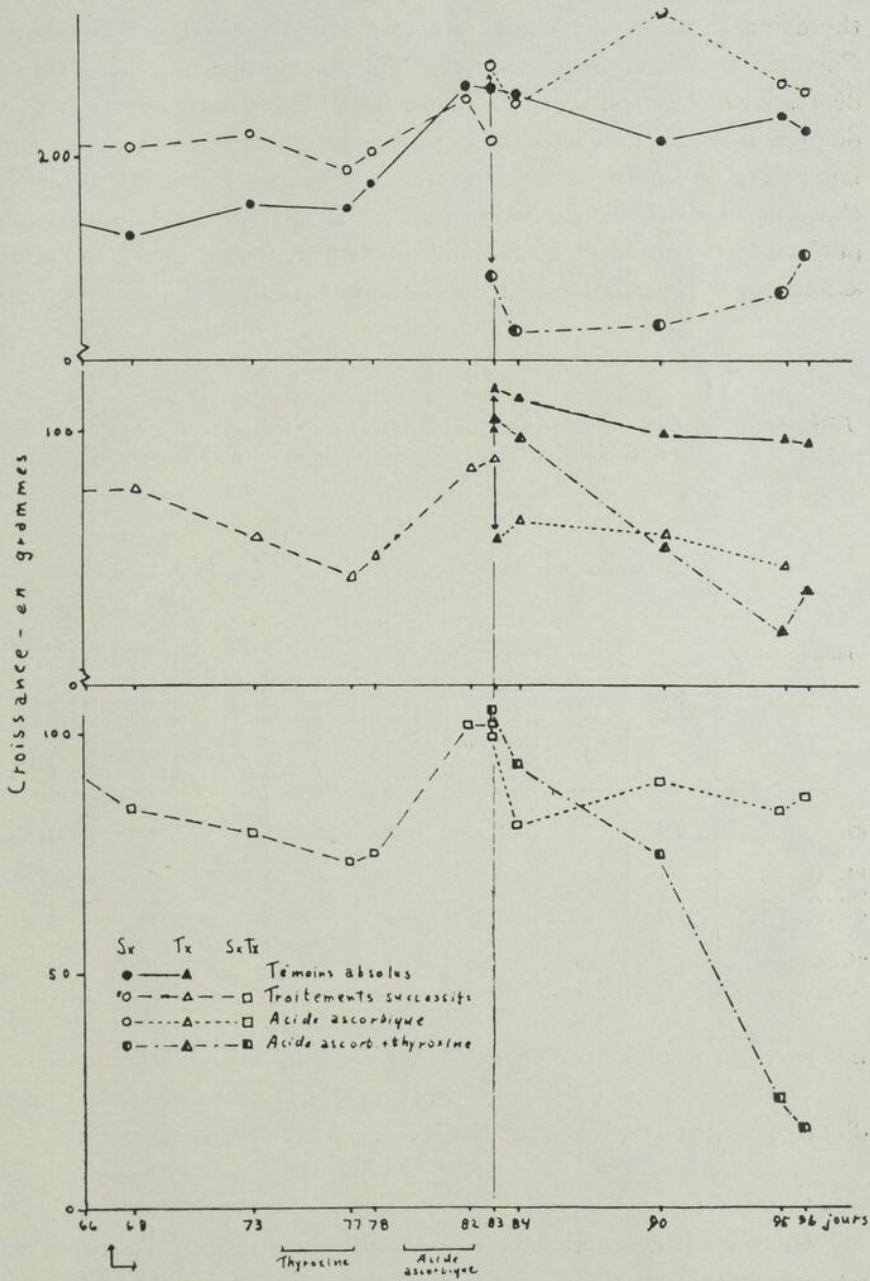


Figure 20. — Croissance de rats surrénalectomisés et thyroïdectomisés, maintenus à 15°C. et recevant de la thyroxine et de la vitamine C.

thyroxine entraîne une chute importante de la résistance capillaire. Comme l'acide ascorbique seul, chez l'animal normal, n'a pas d'action dépressive sur la résistance capillaire (expériences antérieures) et que, de plus, il semble sans effet sur la résistance capillaire des animaux à la fois privés de surrénales et de thyroïde, il ne fait aucun doute que la chute de la résistance capillaire observée ici doit être uniquement imputée à la thyroxine et à son conditionnement momentané par l'acide ascorbique. L'administration de vitamine C seule est, d'ailleurs, sans

TABLEAU XXIV

Résistance capillaire de rats surrénalectomisés et thyroïdectomisés recevant de la thyroxine et de la vitamine C au cours de leur exposition à 15°C.

JOUR DE LA MESURE	GROUPES							
	Sx			Tx			SxTx	
	Non traités (6)	Ascor- bate (2)	Ascor- bate et Thyroxine (2)	Non traités (2)	Ascor- bate (4)	Ascor- bate et Thyroxine (4)	Ascor- bate (2)	Ascor- bate et Thyroxine (2)
83.....	7,9	7,2	7,2	75,2	75,2	75,2	64,2	64,2
84.....	7,7	6,7	5,8	75,2	75,2	74,7	64,2	62,7
90.....	7,7	4,7	3,7	75,2	75,2	55,7	64,7	51,2
95.....	7,9	3,2	1,7	75,2	75,2	36,7	65,2	35,7
96.....	7,8	6,8	4,0	75,2	75,2	39,7	64,7	44,7

influence sur la résistance capillaire des animaux thyroïdectomisés.

Dans tous les cas, l'arrêt du traitement est suivi assez rapidement d'une réascension de la résistance capillaire à ses valeurs initiales.

#### Autopsie :

Un résumé des différents renseignements obtenus à l'autopsie se retrouve au tableau XXV. Peut-être faudrait-il rappeler ici que l'autopsie n'a porté que sur les animaux thyroïdectomisés du groupe Tx.

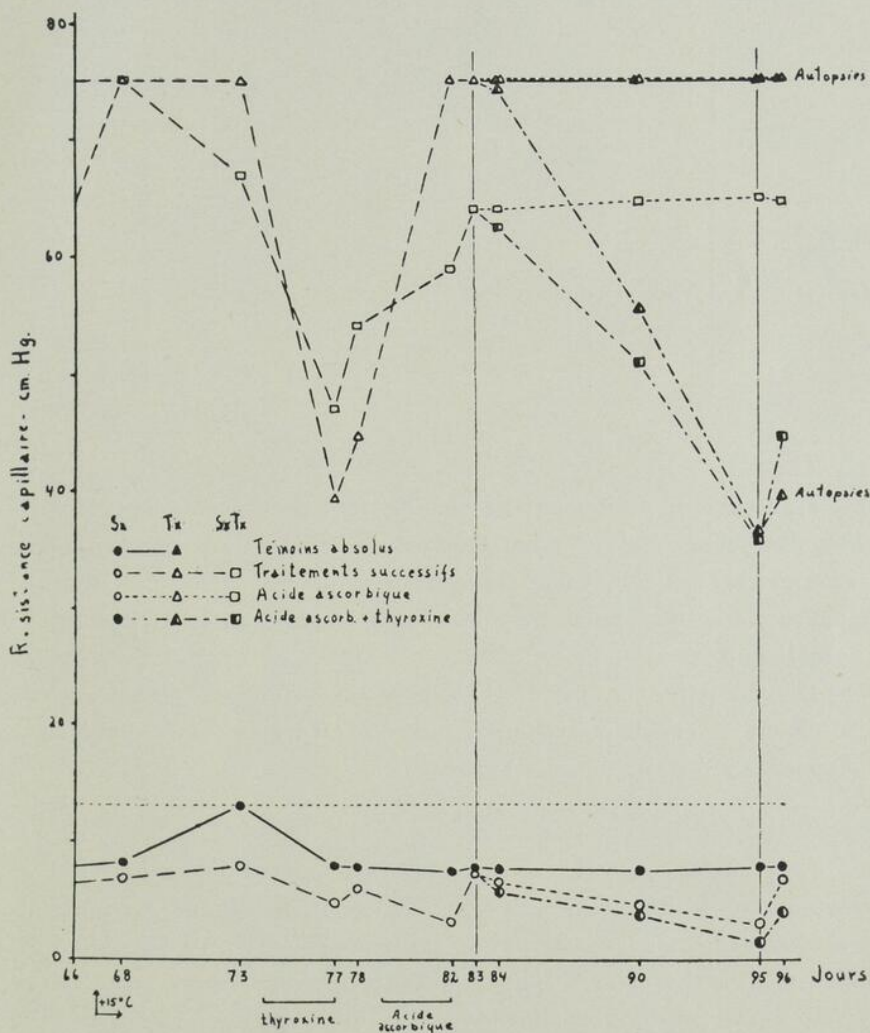


Figure 21. — Résistance capillaire de rats surrénalectomisés et thyroïdectomisés, maintenus à 15°C. et recevant de la thyroxine et de la vitamine C.

TABLEAU XXV

*Autopsie (quatre-vingt-dix-septième jour) des animaux surrénalectomisés*

NOMBRE D'ANIMAUX	TRAITEMENT	POIDS FRAIS (EN MG)	
		Thymus	Surrénales
2.....	Aucun	88,6	33,6
4.....	Acide ascorbique	113,9	30,7
4.....	Acide ascorbique et thyroxine	140,3	43,5

*Thymus :*

L'absence de traitement permet de vérifier le degré important de thymolyse observé chez l'animal thyroïdectomisé : l'expérience actuelle ne permet pas cependant d'attribuer cette action fortement thymolytique à une hyperactivité corticale plutôt qu'à la seule absence de fonction thyroïdienne.

D'autre part, cet état de thymolyse est fortement amoindri par le traitement à l'acide ascorbique, qui est lui-même considérablement influencé par l'adjonction de thyroxine.

*Surrénales :*

Le poids des surrénales, qui est pratiquement le même chez les animaux non traités et ceux recevant de l'acide ascorbique, est toutefois considérablement augmenté par le traitement combiné à l'acide ascorbique et à la thyroxine. L'hyperactivité corticale résulte évidemment des doses élevées de thyroxine administrées.

*Discussion et conclusion*

L'ensemble des résultats actuels tend donc à confirmer les résultats obtenus antérieurement concernant la nécessité de l'hormone thyroïdienne pour assurer l'adaptation ou la survie des animaux exposés au

froid, et l'action hautement dépressive, éventuellement conditionnée par l'acide ascorbique, de la thyroxine sur la résistance capillaire.

**F. Après la deuxième division**

L'administration de nouveaux traitements a, encore une fois, nécessité le remaniement des groupes d'animaux. Le groupe des animaux surrénalectomisés (groupe Sx) a été réduit à deux sous-groupes dont l'un, non traité, a constitué le groupe témoin, et l'autre, traité, a reçu les traitements décrits dans le tableau XXVI. Quant aux animaux du groupe SxTx restants, ils ont permis d'apprécier l'influence des traitements en l'absence de thyroïde, et de comparer les résultats obtenus chez deux groupes d'animaux surrénalectomisés, mais dont l'un est, en plus, thyroïdectomisé.

TABLEAU XXVI

*Protocole observé du 97<sup>e</sup> au 127<sup>e</sup> jour de l'expérience*

NATURE	DOSE (en mg)	VOIE D'ADMINIS- TRATION	DÉBUT	DURÉE
Cortisone.....	2,5	Sous-cutanée	97 <sup>e</sup> jour	7 jours
Ascorbate de sodium.....	150,0	Orale	105 <sup>e</sup> jour	6 jours
Cortisone..... et	2,5 et	Sous-cutanée et	112 <sup>e</sup> jour	8 jours
Ascorbate de sodium.....	150,0	Orale		
Abaissement de la température à + 9°C.			120 <sup>e</sup> jour	3 jours
Abaissement de la température à + 2°C.			123 <sup>e</sup> jour	85 jours

Les résultats obtenus, successivement compilés dans les tableaux XXVII et XXVIII, ont été respectivement représentés sur les figures 22 et 23.

1. CORTISONE :

Le traitement à la cortisone a été institué le quatre-vingt-dix-septième jour de l'expérience, immédiatement après la nouvelle division

des animaux. D'une durée de sept jours, il a été administré par voie sous-cutanée à la dose quotidienne de 2,5 mg.

TABLEAU XXVII

*Croissance des rats surrénalectomisés et recevant divers traitements  
du 97<sup>e</sup> au 127<sup>e</sup> jour de l'expérience*

JOUR DE LA MESURE	GROUPES		
	S <sub>x</sub>		S <sub>x</sub> T <sub>x</sub>
	Non traités (4)	Traités (6)	Traités (2)
96.....	378,0	390,7	297,0
100.....	380,0	403,0	303,0
103.....	366,5	394,0	318,0
104.....	365,0	392,7	319,0
108.....	365,0	396,7	322,0
110.....	365,0	393,7	320,0
111.....	369,0	396,0	329,0
116.....	363,2	396,0	334,0
119.....	375,0	401,3	340,0
121.....	379,8	406,2	338,0
122.....	378,2	403,8	335,0
124.....	387,0	402,7	336,0
125.....	379,5	403,0	341,0
127.....	377,5	396,7	339,0

*Croissance :*

L'administration de cortisone ne semble exercer une action favorable sur la croissance que chez les animaux du groupe S<sub>x</sub>T<sub>x</sub>, où elle entraîne une légère augmentation de poids ; chez les animaux surrénalectomisés (groupe S<sub>x</sub>) en effet, elle ne fait que stabiliser la courbe de croissance, qui se montre descendante chez les animaux non traités.

*Résistance capillaire :*

Le traitement à la cortisone détermine, dans tous les groupes, une ascension importante de la résistance capillaire, qui atteint des valeurs maxima chez les animaux du groupe *SxTx*.

TABLEAU XXVIII

*Résistance capillaire, en cm de Hg, des rats surrénalectomisés et recevant divers traitements du 97<sup>e</sup> au 127<sup>e</sup> jour de l'expérience*

JOUR DE LA MESURE	GROUPES		
	<i>Sx</i>		<i>SxTx</i>
	Non traités (4)	Traités (6)	Traités (2)
96.....	7,8	7,8	64,7
100.....	7,8	35,2	75,2
103.....	7,9	32,7	75,2
104.....	7,9	31,2	75,2
108.....	7,8	19,7	64,7
110.....	7,6	8,7	64,2
111.....	7,9	7,8	64,2
116.....	8,0	65,2	75,2
119.....	7,9	75,2	75,2
121.....	14,7	65,2	75,2
122.....	12,2	55,2	70,2
124.....	20,2	75,2	75,2
125.....	13,2	60,2	70,7
127.....	8,1	45,2	65,7

2. ASCORBATE DE SODIUM :

Le traitement à l'ascorbate de sodium a été commencé le cent cinquième jour de l'expérience, soit le troisième jour après l'arrêt du traitement à la cortisone. D'une durée de six jours, il a été administré par voie orale, à la dose de 150 mg par jour.

## Croissance :

La comparaison des courbes de croissance chez les animaux non traités et chez les animaux traités se refuse à reconnaître au traitement

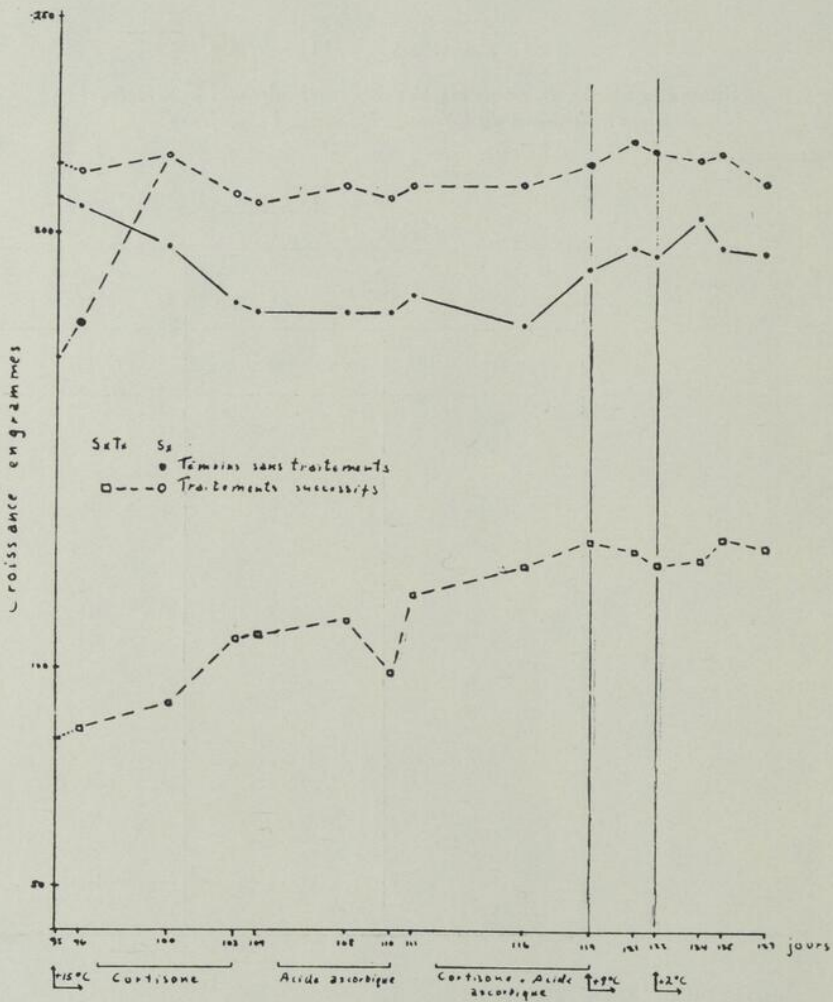


Figure 22. — Croissance de rats surrénalectomisés recevant divers traitements.

par l'acide ascorbique la moindre influence sur les courbes de poids, qui demeurent pratiquement inchangées dans tous les groupes.

*Résistance capillaire :*

L'administration d'acide ascorbique est également sans effet sur la résistance capillaire qui s'achemine progressivement vers les valeurs

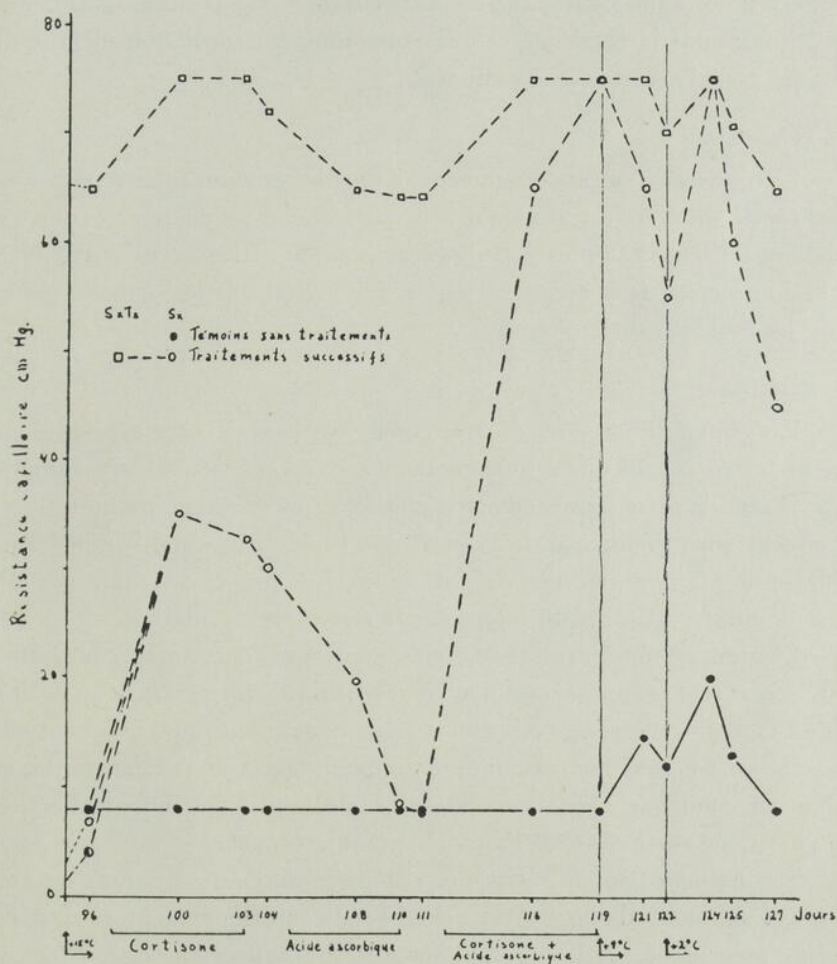


Figure 23. — Résistance capillaire de rats surrénalectomisés recevant divers traitements.

initiales qu'elle affectait avant l'ascension déterminée par le traitement à la cortisone.

### 3. CORTISONE ET ASCORBATE DE SODIUM :

Le traitement combiné à la cortisone et à l'ascorbate de sodium a été institué le cent douzième jour de l'expérience, soit le troisième jour après l'arrêt du traitement à l'acide ascorbique. D'une durée de huit jours, il a été administré par voie sous-cutanée et à la dose quotidienne de 2,5 mg pour la cortisone et par voie orale, à la dose quotidienne de 150 mg pour l'ascorbate de sodium.

#### *Croissance :*

L'étude des résultats obtenus dans tous les groupes montre l'absolue inefficacité du double traitement à la cortisone et à l'acide ascorbique à modifier les courbes de croissance, à moins que l'on ne veuille attribuer à l'influence du traitement la légère augmentation de poids observée chez les animaux du groupe *SxTx*.

#### *Résistance capillaire :*

Par contre, l'influence du traitement sur la résistance capillaire est spectaculaire et entraîne rapidement son ascension à des valeurs maxima.

Il semble donc, après comparaison avec les valeurs obtenues précédemment sous l'influence de la cortisone seule, que, chez l'animal surrénalectomisé, l'adjonction de vitamine C favorise considérablement l'action de la cortisone, du moins sur la résistance capillaire.

L'ensemble des résultats actuels confirme donc notre conception antérieurement exposée que l'acide ascorbique ne serait, en réalité, qu'un facteur général de conditionnement doué d'une énergie potentielle considérable et qui pourrait indifféremment favoriser l'action de l'hormone thyroïdienne chez l'animal surrénalectomisé, ou encore l'action de l'hormone corticale chez l'animal thyroïdectomisé.

Son influence sur la résistance capillaire de l'animal intact ou non opéré, semblerait d'ailleurs rattachée à ce conditionnement sélectif de l'acide ascorbique sur la fonction corticale qui, après un certain temps, résulterait en un certain degré d'hyperthyroïdie réactionnelle possiblement favorisé, à ce moment, par la présence même de l'acide ascorbique : l'acide ascorbique serait ainsi un agent de conditionnement extrêmement précieux, dont la puissante intervention serait précisément orientée ou aiguillée en fonction des besoins momentanés de l'organisme.

De plus, l'apparente inefficacité de l'acide ascorbique chez les animaux à la fois privés de surrénales et de thyroïde semblerait favoriser un tel mécanisme d'action, qui aurait d'ailleurs l'avantage d'expliquer la fugacité de l'action de l'acide ascorbique sur la résistance capillaire.

4. ABAISSEMENT DE LA TEMPÉRATURE À +9°C. :

Au cent vingtième jour de l'expérience, soit le lendemain de l'arrêt du traitement à la cortisone et à l'acide ascorbique, la température de l'expérience, qui, depuis le soixante-septième jour, avait été maintenue à 15°C., a été abaissée à 9°C., pour une durée de trois jours.

*Croissance :*

L'étude des résultats obtenus dans les deux groupes montre que l'abaissement de la température n'a entraîné aucune perturbation manifeste sur la courbe de poids des animaux.

*Résistance capillaire :*

En ce qui concerne la résistance capillaire cependant, l'accentuation brusque du froid a effectivement amoindri l'effet de la suppression du traitement en maintenant élevées les valeurs de la résistance capillaire. Si un tel maintien à des valeurs élevées doit être attribué, chez les animaux préalablement traités, à la prolongation de l'effet du traitement, ou encore à l'exaltation de sa fonction résiduelle par l'augmentation d'intensité du froid, il reste qu'il faut nécessairement admettre l'intervention d'un facteur vasculaire local ou périphérique qui, d'intensité négligeable, serait quand même suffisant à expliquer la faible élévation momentanée de la résistance capillaire chez les animaux non traités.

5. ABAISSEMENT DE LA TEMPÉRATURE À +2°C. :

Au cent vingt-troisième jour de l'expérience, soit après avoir maintenu pendant trois jours le précédent abaissement de la température à +9°C., les conditions expérimentales ont, encore une fois, été changées par un nouvel abaissement de la température à +2°C.

*Croissance :*

Le nouvel abaissement de la température n'a entraîné aucune perturbation appréciable sur la croissance des animaux.

*Résistance capillaire :*

Par contre, l'accentuation du froid a provoqué une ascension momentanée de la résistance capillaire chez les animaux de tous les groupes ; cette ascension, qui est maxima chez les animaux préalablement traités, pourrait être imputée à l'addition à un facteur vasculaire local, qui serait responsable de l'augmentation observée chez les animaux non traités, d'une exaltation momentanée, par le froid, de l'action de la cortisone (antérieurement administrée) résiduelle.

**G. Après la troisième division**

Dans cette dernière partie de l'expérience, nous avons voulu connaître l'influence respective sur la croissance et la résistance capillaire, d'un traitement prolongé à l'acide ascorbique ou à la cortisone chez les animaux surrénalectomisés restants (groupes *Sx* et *SxTx*). Il était, en effet, apparu primordial pour nous de préciser l'influence propre et respective de chacune de ces substances sur la résistance capillaire de l'animal privé de sa fonction surrénale.

*Protocole expérimental*

Dans ce but, les animaux surrénalectomisés (groupe *Sx*) ont, de nouveau, été subdivisés de façon à former trois nouveaux groupes, dont l'un témoin et non traité et les deux autres traités, recevant respectivement de l'acide ascorbique et de la cortisone. Les animaux restants du groupe *SxTx*, pour leur part, ont reçu de la cortisone.

Les traitements ont été commencés le cent vingt-huitième jour de l'expérience, soit cinq jours après l'abaissement de la température à  $+2^{\circ}\text{C}$ . D'une durée de 80 jours, ils ont été administrés par voie orale, à la dose quotidienne de 150 mg, pour l'ascorbate de sodium, ou par voie sous-cutanée, à la dose quotidienne de 2,5 mg, pour la cortisone. Une autopsie fut faite le deux cent septième jour, pour la recherche des critères habituels.

Résultats

Croissance :

Les résultats de la croissance, compilés dans le tableau XXIX, ont été représentés sur la figure 24.

TABLEAU XXIX

Croissance, en g, de rats, surrénalectomisés et maintenus à 2°C., recevant un traitement prolongé à l'acide ascorbique ou à la cortisone

JOUR DE LA MESURE	GROUPES			
	Sx			SxTx
	Non traités	Ascorbate	Cortisone	Cortisone
127.....	377,5 (4)	415,5 (4)	359,0 (2)	339,0 (2)
133.....	385,0	416,5	274,0	346,0
138.....	380,5	421,5	367,0	336,0
156.....	394,0	424,5	387,0	357,0
168.....	392,0	443,0	383,0	364,0
177.....	400,5	444,0	375,0	384,0
199.....	412,0	454,0	380,0	411,0
207.....	408,5	447,5	379,0	400,5
Variations totales :				
1. absolues.....	+31,0	+32,0	+20,0	+61,5
2. en pourcentage....	+ 8,2	+ 7,7	+ 5,6	+18,1

L'analyse des résultats, chez les animaux surrénalectomisés (groupe Sx), montre, après comparaison avec les animaux non traités, que le traitement à l'acide ascorbique est absolument sans influence sur la courbe de la croissance, alors que l'administration prolongée de cortisone, après avoir pendant un certain temps favorisé la courbe pondérale, détermine finalement un léger retard dans la croissance des animaux. Chez les animaux du groupe SxTx, au contraire, le même traitement à la cortisone entraîne une ascension continue et progressive de la croissance.

(8)

*Résistance capillaire :*

Les variations de la résistance capillaire, dont les valeurs ont été représentées dans le tableau XXX, peuvent être suivies sur la figure 25.

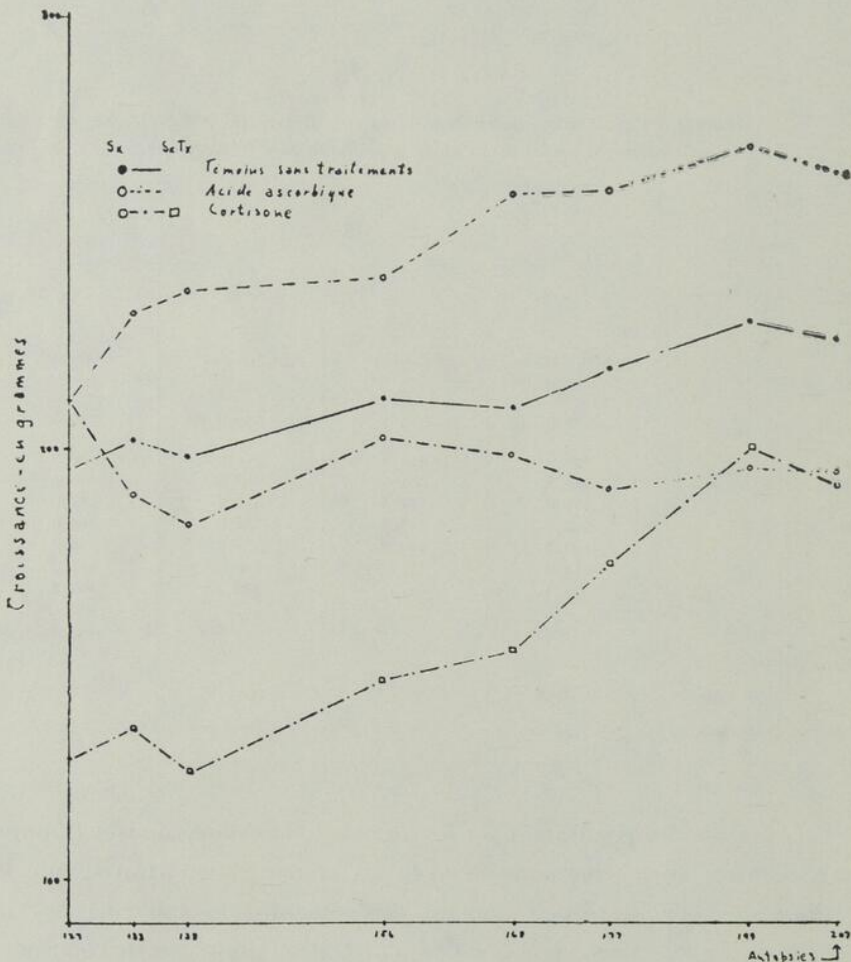


Figure 24. — Croissance de rats, surrénalectomisés et maintenus à 2°C. recevant un traitement prolongé à l'acide ascorbique ou à la cortisone.

De même que pour la croissance, l'administration d'acide ascorbique s'avère incapable d'élever ou même de maintenir élevées les valeurs de la résistance capillaire ; bien plus, la diminution de la résistance

TABLEAU XXX

Résistance capillaire, en mm de Hg, de rats, surrénalectomisés et maintenus à 2°C., recevant un traitement prolongé à l'acide ascorbique ou à la cortisone

JOUR DE LA MESURE	GROUPES			
	Sx			SxTx
	Non traités	Ascorbate	Cortisone	Cortisone
127.....	8,1 (4)	45,2 (4)	45,2 (2)	64,7 (2)
133.....	8,2	23,7	75,2	75,2
138.....	8,1	10,7	75,2	75,2
156.....	8,1	6,3	75,2	75,2
168.....	7,6	4,2	75,2	75,2
177.....	7,8	4,1	75,2	75,2
199.....	7,9	4,4	74,7	74,7
207.....	7,9	5,1	73,2	73,2
Variations totales :				
1. absolues.....	-0,2	-40,1	+28,0	+10,5
2. en pourcentage....	-2,5	-88,7	+61,9	+16,2

capillaire y est même plus importante que chez les animaux non traités (différence de 35,4 pour cent).

D'autre part, le même traitement à la cortisone, alors qu'il perd légèrement de son efficacité en fin d'expérience chez les animaux surrénalectomisés (groupe Sx), est constamment efficace à maintenir très élevée la résistance capillaire des animaux à la fois sans surrénales et sans thyroïde (groupe SxTx). A partir du soixante-onzième jour après le début du traitement à la cortisone, en effet, la résistance capillaire des animaux du groupe Sx qui, jusqu'à ce jour, avait été maintenue à des valeurs maxima, accuse un faible abaissement qui représentera une diminution de 2,7 pour cent en fin d'expérience.

*Autopsie :*

Un résumé des différents renseignements recueillis à l'autopsie (autopsie du deux cent septième jour) peut être trouvé au tableau XXXI.

a) *Thymus*. L'étude des résultats montre que, chez les animaux surrénalectomisés, le poids du thymus des animaux ayant reçu de l'acide ascorbique est beaucoup plus élevé que celui des animaux non traités (différence de 78,1 g).

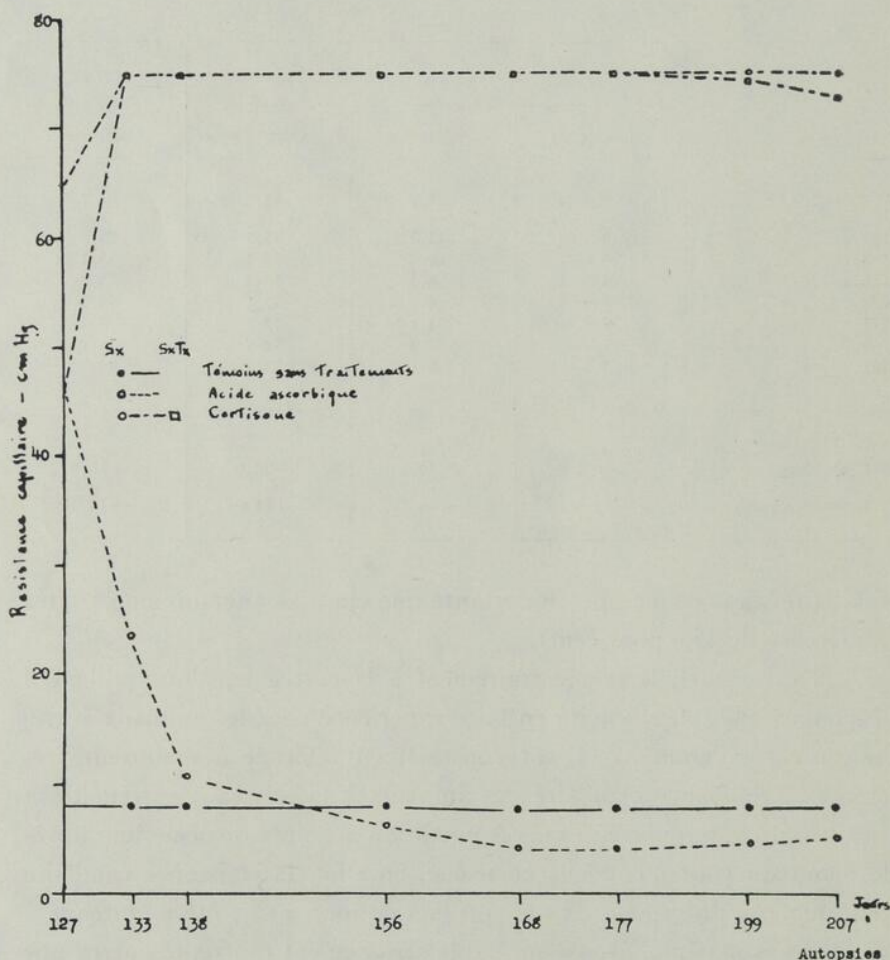


Figure 25. — Résistance capillaire de rats, surrénalectomisés et maintenus à 2°C., recevant un traitement prolongé à l'acide ascorbique ou à la cortisone.

D'autre part, du fait de la disparition complète du thymus chez les mêmes animaux surrénalectomisés mais qui, en plus, ont été rendus thyroïdoprives et ont reçu de la cortisone (groupe SxTx), il semble justifié

TABLEAU XXXI

*Autopsie, le deux cent septième jour de l'expérience, des rats surrénalectomisés*

GROUPES	TRAITEMENT	POIDS FRAIS			ACIDE ASCORBIQUE (mg/100g)		THYROÏDE : HAUTEUR DE L'ÉPITHÉLIUM (μ)
		Thymus (en mg)	Testicules (en g)	Reins (en g)	Cœur	Foie	
Sx (2).....	Aucun	101,7	1,64	4,47	0,087	0,189	16,6(+24,8%)
Sx(2).....	Acide ascorbique	179,8	3,66	5,78	0,053	0,255	13,3
SxTx(2).....	Cortisone	0,0	2,10	3,42	0,067	0,169	—

TABLEAU XXXII

*Taux de mortalité, en pourcentage, selon les groupes*

JOUR DE L'AUTOPSIE	GROUPES						
	NON OPÉRÉS	OPÉRÉS					
		Sx		Tx		SxTx	
		Non traités	Traités	Non traités	Traités	Non traités	Traités
97.....	0,0	25,0	66,7	100,0	16,7	100,0	85,0
207.....	0,0	25,0	66,7	—	—	—	85,0

d'imputer à un conditionnement de la fonction thyroïdienne (qui permet d'ailleurs la persistance du thymus chez les animaux non traités du groupe *Sx*) l'hypertrophie thymique relative observée chez les animaux recevant de l'acide ascorbique, ou encore d'attribuer l'effet antithymolytique de l'acide ascorbique à l'action potentialisante de l'acide ascorbique sur les hormones thyroïdiennes, comme permettent de le constater les résultats obtenus par la mesure de la hauteur de l'épithélium thyroïdien.

b) *Testicules*. L'étude du poids des testicules montre également que ce dernier, comparativement aux animaux non traités est beaucoup plus élevé chez les animaux recevant de l'acide ascorbique (différence de 123,2 pour cent).

Il en est de même chez les animaux traités à la cortisone (groupe *SxTx*), où le poids des testicules est plus important que celui des animaux non traités du groupe *Sx*.

c) *Reins*. Le poids des reins est aussi le plus élevé chez les animaux traités à l'acide ascorbique ; par contre, l'absence de thyroïde et le traitement à la cortisone (groupe *SxTx*) ont amené une diminution appréciable du poids de l'organe. Ce dernier résultat est à rapprocher des travaux de Salgado (22 et 23), qui a montré que la présence de la thyroïde était nécessaire à l'effet rénotrope du *stress*.

De plus, les résultats obtenus chez les animaux non traités du groupe *Sx* confirment ceux de Aschkenasy (1), qui a également observé que la surrénalectomie déterminait rapidement une augmentation (relative) de poids significative des reins.

d) *Acide ascorbique*. Alors que les plus hautes concentrations d'acide ascorbique dans le cœur sont observées chez les animaux non traités (groupe *Sx*) ou traités à la cortisone (groupe *SxTx*), la plus haute teneur dans le foie est observée chez les animaux traités à l'acide ascorbique (groupe *Sx*).

D'autre part, il semble exister une certaine relation, chez les animaux traités du groupe *Sx* et les animaux du groupe *SxTx*, entre les teneurs du cœur et du foie en vitamine C.

e) *Thyroïde*. Enfin, la mesure de la hauteur de l'épithélium thyroïdien montre une différence appréciable dans l'activité thyroïdienne

entre les animaux non traités et les animaux recevant de l'acide ascorbique (différence de 24,8 pour cent), les thyroïdes apparaissant beaucoup moins actives chez ces derniers.

Par suite donc de la diminution de l'activité thyroïdienne, de l'hypertrophie rénale et de la diminution de la thymolyse observées chez les animaux traités à l'acide ascorbique, il semble justifié de conclure à une augmentation, chez l'animal surrénalectomisé, de l'action de la thyroxine par l'acide ascorbique.

### *Mortalité*

Comme l'indique le tableau XXXII, aucune mortalité n'a été enregistrée au cours des derniers 110 jours de l'expérience et tous les groupes ont conservé, en définitive, le taux de mortalité qu'ils avaient présenté au quatre-vingt-dix-septième jour de l'expérience.

Il est ainsi possible de constater au quatre-vingt-dix-septième jour que le taux de mortalité, chez les animaux témoins non traités, est maximum dans les groupes  $Tx$  et  $SxTx$ , alors qu'un pourcentage très élevé de survie (75 pour cent) est, par contre, observé chez les animaux surrénalectomisés (groupe  $Sx$ ).

Chez les animaux traités, au contraire, seul le groupe  $SxTx$  présente un taux de mortalité très élevé, qui est d'ailleurs partiellement retrouvé chez les animaux du groupe  $Sx$ , alors que ce même taux est considérablement abaissé chez les animaux du groupe  $Tx$ .

Or ce double fait que, d'une part, le taux de mortalité soit le plus élevé chez les animaux traités du groupe  $Sx$  et chez les animaux non traités du groupe  $Tx$  et que, d'autre part, le taux de survie soit le plus haut chez les animaux non traités du groupe  $Sx$  et chez les animaux traités du groupe  $Tx$ , suggère une certaine relation entre la nature de l'opération et la tolérance aux traitements ou aux conditions de l'expérience.

Or, en faisant l'analyse du tableau de la mortalité dans chacun des groupes, il est en effet possible de mettre une telle relation en évidence. Chez les animaux non traités d'abord, les premières mortalités sont enregistrées dans le groupe  $SxTx$ , au tout début de l'expérience, où la double absence de thyroïde et de surrénales n'a vraisemblablement pas permis une récupération postopératoire suffisante à la survie. D'au-

tres mortalités surviennent ensuite, d'abord dans le groupe  $SxTx$ , puis dans le groupe  $Tx$ , peu après l'exposition des animaux au froid, montrant ainsi la nécessité de la présence de la sécrétion thyroïdienne dans l'adaptation des animaux au froid.

Chez les animaux traités, les premières mortalités sont également enregistrées dans le groupe  $SxTx$ , au tout début de l'expérience, à l'occasion du traitement à la somatotrophine. D'autres mortalités surviennent dans le même groupe peu de temps après l'exposition au froid. Les dernières mortalités peuvent être enregistrées à l'occasion du traitement combiné à la thyroxine et à l'acide ascorbique ; ce même traitement est responsable du plus grand nombre de morts observées chez les animaux du groupe  $Sx$  où, soit à cause d'un certain d'hyperthyroïdie préexistant, soit à cause de l'absence des surrénales, l'administration du double traitement semble produire une toxicité particulière.

#### DISCUSSION

Les résultats obtenus au cours de la présente expérience établissent donc d'une façon définitive l'absolue inefficacité pour l'acide ascorbique à produire, en l'absence de fonction corticale, une élévation de la résistance capillaire ; l'action favorable de la vitamine C sur la résistance capillaire serait donc ou médiée par la surrénale, ou encore identifiée avec l'action propre de l'hormone corticale, ne représentant en réalité que l'action conditionnée du cortex surrénal sur la résistance capillaire.

Mais si l'acide ascorbique est susceptible d'augmenter ou de favoriser l'action de la cortisone sur la résistance capillaire, elle est également capable, en l'absence de fonction corticale, d'accentuer l'action dépressive de la thyroxine sur la résistance capillaire.

De telles observations semblent donc suffisamment probantes pour reconnaître et attribuer à l'acide ascorbique un rôle de conditionnement à l'égard des hormones corticales ou thyroïdiennes, rôle qui définirait la nature même du mécanisme d'action de l'acide ascorbique dans l'organisme, et dont le principe ne serait que la manifestation de son puissant effet oxydo-réducteur.

D'autre part, dans la différence des résultats finals de résistance capillaire obtenus chez les animaux traités à la cortisone, il semble

qu'il faille attribuer l'amoindrissement de l'influence de la cortisone chez les animaux du groupe Sx à une légère neutralisation de son action par l'hyperactivité thyroïdienne présente. Puisque ce phénomène n'est pas retrouvé chez les animaux surrénalectomisés qui, en plus, sont thyroéoprives (groupe SxTx), il semble absolument logique de vouloir rechercher une origine thyroïdienne à son explication.

### CONCLUSION

Cette longue expérience, en plus d'apporter une confirmation à de nombreux résultats antérieurs, a également permis d'observer un nombre considérable de faits nouveaux dont mention et discussion ont été faites au cours des différentes phases de l'expérience.

L'observation la plus intéressante, qui sera d'ailleurs précisée au cours de l'expérience suivante, est certes le conditionnement, par l'acide ascorbique, de l'action des hormones corticales et thyroïdiennes.

Il faudrait également mentionner l'existence d'un phénomène vasculaire local qui, en l'absence de fonction corticale, est quand même capable d'élever légèrement et momentanément la résistance capillaire du rat surrénalectomisé exposé au froid.

### BIBLIOGRAPHIE

1. ASCHKENASY, A., Effets de la surrénalectomie sur les poids relatifs de divers organes et tissus. Rôle du facteur temps et influence de la richesse du régime en protéines, *J. de physiol.*, **47** : 75, 1955.
2. BAUMAN, E. J., et MARINE, E., Involution of adrenal cortex in rats fed with thiouracil, *Endocrinology*, **36** : 400, 1945.
3. BELASCO, I. J., et MURLIN, J. R., Effect of vitamins A and C on experimental hyperthyroidism, *J. Nutrit.*, **20** : 477, 1940.
4. COHEN, R. S., Effect of experimentally produced hyperthyroidism upon reproductive and associated organs of male rat, *Am. J. Anat.*, **56** : 143, 1935.
5. DEANE, H. W., et GREEP, R. O., Cytochemical study of adrenal cortex in hypo and hyperthyroidism, *Endocrinology*, **41** : 243, 1947.
6. DESMARAIS, A., L'action antithyroïdienne de l'acide ascorbique et de l'acétate de désoxycorticostérone (DOC), *Compt. rend. Soc. Biol.*, **149** : 214, 1955.
7. FREEDMAN, H. H., et GORDON, A. S., Effect of thyroidectomy and of thiouracil on adrenal weight and ascorbic acid, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **75** : 629, 1950.
8. FREEDMAN, H. H., et GORDON, A. S., Endocrine factors in the response of the hyperthyroid rat to cold., *Endocrinology*, **56** : 135, 1955.

9. GORDON, A. S., GOLDSMITH, E. D., et CHARIPPER, H. A., Comparison of effets of thiouracil and thyroïdectomy on some phases of metabolism in rats, *Am. J. Physiol.*, **146** : 439, 1946.
  10. GREENBERG, S. M., et ATERMAN, K., Thyroid-cortisone antagonism in rats as measured by growth, organ weights and food utilization, *Metabolism*, **41** : 264, 1955.
  11. LEBLOND, C. P., et GROSS, J., Effects of thyroïdectomy on resistance to low environmental temperature, *Endocrinology*, **33** : 155, 1943.
  12. LEBLOND, C. P., et HOFF, H. E., Effect of sulfonamides and thiourea derivatives on heart rate and organ morphology, *Endocrinology*, **35** : 229, 1944.
  13. MADDOCK, C. L., COHEN, J., et WOLBACH, S. B., Effect of hypervitaminosis A on the testes of the rat, *Arch. Patb.*, **56** : 333, 1953.
  14. MCGRAW, J.-Y., II. Influence de la température et de la diète sur la croissance et la résistance capillaire, *Laval méd.*, **26** : 751, 1958.
  15. MCGRAW, J.-Y., III. Influence des vitamines sur la croissance et la résistance capillaire du cobaye, *Laval méd.*, **27** : 74 et 230, 1959.
  16. MCGRAW, J.-Y. VI. Influence de traitements vitaminiques et hormonaux sur la croissance et la résistance capillaire, *Laval méd.*, **27** : 660, 1959.
  17. MCGRAW, J.-Y., V. Influence du froid sur la résistance capillaire, **28** : 82 et 201, 1959.
  18. MCGRAW, J.-Y., VI. Influence du traumatisme chirurgical, des ultraviolets, de l'âge et du sexe sur la croissance et la résistance capillaire, *Laval méd.*, **28** : 372, 1959.
  19. McQUILLAN, M. T., et TRIKOJUS, U. M., Thyrotrophic hormone and thiourea in reference to problem of « antihormones », *Brit. J. Exp. Patb.*, **27** : 247, 1946.
  20. MEYER, A. W., et McCORMICK, L. M., Studies on scurvy, *Stanford Univ. Pub. Med. Sc.*, **2** : 38, 1928.
  21. SADHU, D. P., et BRODY, S., Excess vitamin A ingestion, thyroid size and energy metabolism, *Am. J. Physiol.*, **149** : 400, 1947.
  22. SALGADO, E., Action de la thyroïdectomie associée à un traitement à la cortisone dans l'hypertension métacorticoïde, *Rev. can. biol.*, **12** : 449, 1953.
  23. SALGADO, E., Effect of thyroïdectomy on hypertension, nephrosclerosis and cardiac lesions produced by desoxycorticosterone acetate (DCA) treatment in rat, *Endocrinology*, **55** : 377, 1954.
  24. SÉLYÉ, H., Textbook of endocrinology, *Acta Endocrinologica, Univ. de Montréal*, pp. 229 et 833, 1947.
  25. SHAW, J. H., et GREEP, R. O., Relationships of diet to the duration of survival, body weight and composition of hypophysectomized rats, *Endocrinology*, **44** : 520, 1949.
  26. STATLAND, H., et LERMAN, J., Function of adrenal cortex in myxedema, with some observations on pituitary function, *J. Clin. Endocrinol.*, **10** : 1401, 1950.
  27. SURE, B., et THEIS, R. M., Influence of hyperthyroidism on vitamin C content of various endocrines and tissues, *Endocrinology*, **24** : 673, 1939.
  28. WALLACH, D. P., et REINEKE, E. P., Effect of varying levels of thyroidal stimulation on ascorbic acid content of adrenal cortex, *Endocrinology*, **45** : 75, 1949.
  29. ZARROW, M. X., et MONEY, W. L., Involution of adrenal cortex of rats treated with thiouracil, *Endocrinology*, **44** : 345, 1949.
  30. ZARROW, M. X., et ZARROW, I. G., Mechanism of adrenal involution in the rat after treatment with thiouracil, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **76** : 620, 1951.
-

## ANALYSES

---

J. TURIAF et P. BLANCHON. **Thérapeutique des anuries.** *Encycl. méd.-chir.*, Thérapeutique, 25364 A<sup>10</sup> (7-1959), 8 pages.

Le traitement des anuries s'est, au cours de ces dernières années, totalement renouvelé par suite, d'une part, de l'introduction en thérapeutique de moyens efficaces de lutte contre la cause de certaines anuries ; d'autre part, par la mise au point de méthodes d'épuration extrarénale de l'organisme.

Ainsi, cette refonte, tenant compte des données nouvelles, envisage-t-elle successivement :

- le traitement d'une anurie toxique, l'anurie mercurielle ;
- le traitement d'une anurie infectieuse, celle de la septicémie hémolytique du bacille *perfringens*.

Ensuite, sont envisagées les particularités que comportent les diverses variétés étiologiques des anuries.

R. BATAILLE, C. DESCROZAILLES et A. MUGNIER: **Troubles réflexes et nerveux en stomatologie.** *Encycl. méd.-chir.*, Stomatologie I, 22041 A<sup>10</sup>, A<sup>30</sup> (12-1958) 11 pages, 3 figures.

Les algies dominent ce chapitre de stomatologie :

- examen d'un algique ;
- rappel clinique des algies de la face ;
- les algies d'origine dentaire :
  - 1° odontalgies,
  - 2° algies symptomatiques d'une lésion dentaire non évidente ;
- manifestation douloureuse de la face :
- hyperesthésies ;

- algies oculaires, auriculaires, synalgies ;
- affection dentaire à symptomatologie fruste.

Une part moins importante, mais également précise et pratique, est réservée aux troubles neurologiques plus rares :

- troubles objectifs de la sensibilité, et particulièrement l'anesthésie mentonnière ;
- les paralysies faciales d'origine dentaire.

M. DECHAUME et Y. COMMISSIONAT. **Affections stomatologiques et pathologie cutanée.** *Encycl. méd.-chir.*, Stomatologie I, 20422 A<sup>10</sup>, A<sup>30</sup> (12-1958), 13 pages, 6 figures.

Bien que la réalité des dermatoses d'origine bucco-dentaire semble ne faire aucun doute, la complexité étiologique des affections cutanées fait que peu de notions ont été tour à tour niées aussi farouchement ou admises avec un empressement aussi total.

Suivant le plan tracé par l'apparition successive dans le temps des diverses conceptions pathogéniques, les auteurs étudient :

- les dermatoses d'ordre réflexe ;
- les dermatoses de voisinage d'affections stomatologiques ;
- les dermatoses, manifestations à distance de la septicité bucco-dentaire ;
- les dermatoses allergiques dues à une intolérance de la muqueuse buccale.

Dans chacun de ces chapitres, seront tour à tour exposées :

- les formes cliniques des dermatoses ;
- l'attitude du stomatologiste.

G. BONTE et J. MEREAU. **Cancer primitif des bronches.** *Encycl. méd.-chir.*, Radio-diagnostic III, 32460 A<sup>10</sup>, A<sup>20</sup>, A<sup>30</sup>, A<sup>40</sup>, A<sup>50</sup>, A<sup>60</sup> (4-1959), 40 pages, 98 figures.

Après un examen détaillé de l'évolution anatomique du cancer bronchique, d'autant plus justifié que celle-ci détermine la formation des images radiologiques, explique leur diversité et fait comprendre leur évolution, les auteurs consacrent trois chapitres à cette étude.

1. Les formes habituelles du cancer bronchique, dans lesquelles prennent place les tumeurs des bronches proximales : cancer dit « hilaire », et les tumeurs des bronches distales : cancer dit « bronchiolaire ». A cette occasion sont étudiés les éléments du diagnostic positif.

2. Les formes inhabituelles dites « trompeuses », c'est aussi le chapitre du diagnostic différentiel.

3. Les éléments du bilan préthérapeutique, permettant de poser les indications respectives ou complémentaires de la chirurgie et de la radiothérapie.

H. SIKORAV, et J. VANTELON. **Séméiologie de l'insuffisance cardiaque globale.** *Encycl. méd.-chir.*, Cœur-Vaisseaux, 11042 A<sup>10</sup>, C<sup>10</sup>, E<sup>10</sup> (3-1959) 25 pages.

Le lecteur trouvera dans ces trois fascicules une étude particulièrement complète et approfondie de la grande asystolie.

Après un rapide tracé du tableau clinique de la grande insuffisance cardiaque, ce sont les manifestations pleuro-pulmonaires qui font l'objet du premier fascicule. Le second est réservé, d'une part, à l'étude des manifestations cliniques périphériques : œdèmes, retentissements hépatique et rénal, troubles cérébraux : d'autre part, aux signes cardiaques de l'insuffisance circulatoire chronique, en insistant tout particulièrement sur les signes électriques et radiologiques.

Enfin, le médecin trouvera dans le troisième fascicule une étude anatomo-pathologique, hémodynamique et biochimique de l'insuffisance cardiaque ; c'est assez dire que ce remarquable exposé n'intéressera pas seulement le cardiologue, mais également l'ensemble des praticiens.

JACQUES-LOUVEL et F. GRÉMY. **Physiothérapie des affections veineuses.** *Encycl. méd.-chir.*, Cœur-Vaisseaux, 11920 C<sup>20</sup> (3-1959), 5 pages.

L'étalement du système veineux au niveau des téguments le rend particulièrement accessible aux thérapeutiques externes :

- hydrothérapie créténothérapie ;
- kinésithérapie ;
- électrothérapie ;
- climatothérapie.

Si les trois premiers chapitres sont bien connus et les méthodes qu'ils préconisent, assez couramment employées dans les affections veineuses, l'objet du quatrième chapitre est encore inédit et sera sans doute l'objet d'importants développements par la suite. Le médecin y trouvera un exposé très intéressant sur l'action bienfaisante, voire thérapeutique, ou nuisible dans certains cas, des diverses conditions atmosphériques.

R. de BRUN. **Rhumatisme articulaire aigu.** *Encycl. méd.-chir., Thérapeutique*, 25027 A<sup>10</sup> (7-1959), 9 pages.

La thérapeutique du rhumatisme articulaire aigu a considérablement évolué depuis une dizaine d'années. Cela tient, pour une part, à une meilleure technique d'utilisation des dérivés salicylés, mais surtout à l'apparition de la thérapeutique hormonale, ainsi qu'à l'efficacité du traitement prophylactique.

Une place prépondérante dans la thérapeutique de la crise rhumatismale aiguë est donnée au traitement anti-inflammatoire qui, seul, peut éviter ou atténuer la lésion permanente. Le lecteur ne sera donc pas étonné de le voir très largement exposé ici. Les multiples controverses soulevées ces derniers mois, sur la prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu sont résumées afin que le lecteur puisse se faire une opinion valable de ce problème important.

G. CORDIER et R. ROY-CAMILLE. **Malformations congénitales de l'utérus.** *Encycl. méd.-chir., Gynécologie*, 123 A<sup>10</sup> (3-1959), 8 pages, 29 figures.

Ces malformations ont été longtemps tenues pour de simples curiosités anatomiques n'intéressant que peu le clinicien.

Récemment, l'étude par hystéroggraphie des femmes ayant des avortements habituels a mis en valeur l'intérêt de l'étude de ces lésions. Aussi est-il aujourd'hui utile d'y revenir, car si cette étiologie des avortements n'est pas fréquente, du moins est-elle aisément curable par des procédés chirurgicaux simples, donnant de très bons résultats fonctionnels.

Ainsi est pleinement justifiée une refonte de cette étude qui, après avoir rapidement envisagé les lésions rares, insiste particulièrement sur les utérus doubles.

A.-J. BRET et J. SÉNÈZE. **Dystrophies ovariennes acquises.** *Encycl. méd.-chir., Gynécologie*, 133 A<sup>10</sup>, C<sup>10</sup>, E<sup>10</sup>, (3-1959), 17 pages, 20 figures.

On rassemble depuis plusieurs années, sous le vocable « dystrophies micro-polykystiques » auxquelles est consacré le premier fascicule de cette refonte, des affections assez disparates ; la meilleure compréhension de la physiologie ovarienne et des rapports hypophyso-ovariens conduit à une connaissance plus précise de l'étiologie de ces dystrophies.

Le second fascicule est consacré au syndrome de Stein et Leventhal et à ses variantes.

Enfin, dans le 3<sup>e</sup> fascicule, sont étudiées, d'une part, les dystrophies liquidiennes à contenu clair et, d'autre part, les dystrophies à contenu hémorragique.

A la fin de chacun de ces fascicules, le lecteur trouvera de nombreuses références bibliographiques.

M. ROBEY et G. PIAUX. **Hémorragies utérines fonctionnelles.**

*Encycl. méd.-chir.*, Gynécologie, 160 C<sup>10</sup>, C<sup>20</sup>, C<sup>30</sup> (3-1959), 16 pages, 6 figures.

Après un rappel des définitions et de la fréquence des hémorragies utérines suivant les considérations physiopathologiques ou cliniques, qui ont inspiré leurs auteurs, Robey et Piaux font ici une véritable revue générale du sujet, en envisageant successivement :

- Rappel physiologique de la menstruation ;
- Aspect clinique des hémorragies utérines fonctionnelles ;
- Diagnostic différentiel chez la femme en période d'activité génitale et aux alentours de la ménopause et chez la jeune fille aux environs de la puberté ;
- Diagnostic de la nature hormonale de ces hémorragies ;
  - Essais de classifications :
    - états œstrogéniques,
    - folliculo-lutéiniques,
    - d'hyperplasie mixte,
    - atrophiques ;
- Relation entre hémorragies utérines fonctionnelles et facteurs vasculaires locaux ;
- Traitement curatif et préventif selon les différents états.

S. YANNOTTI. **Leucorrhée.** *Encycl. méd.-chir.*, Gynécologie, 121 F<sup>10</sup> (3-1959), 8 pages.

La leucorrhée motive 80 pour cent des consultations gynécologiques. Il s'agit donc d'un problème de pratique courante.

Sans vouloir prétendre à une étude complète de ce symptôme, qui conduirait à passer en revue toute la pathologie gynécologique, S. Yannotti envisage ici, de façon essentiellement pratique :

- le diagnostic positif, c'est-à-dire les règles d'examen d'une leucorrhéique ;
- le diagnostic différentiel ;
- le diagnostic étiologique en insistant tout particulièrement sur les vaginites à *Trichomonas* et à *Candida albicans*, qui dominent la scène par leur fréquence ;
- le traitement.

## REVUE DES LIVRES

---

**Recherches sur l'anthropologie des Françaises**, par Suzanne de FÉLICE, licenciée ès sciences, docteur de l'université de Paris, attachée au C.N.R.S. Un volume de 316 pages, avec 57 figures, tableaux, graphiques et dépliants et 8 planches hors-texte (16,5 × 25) : 3 000 fr. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI<sup>e</sup>).

Alors que d'importants travaux avaient déjà été publiés à l'étranger sur l'anthropologie féminine de diverses populations, il n'existait, jusqu'à maintenant, rien d'analogue sur les Françaises, l'anthropologie physique de celles-ci ayant été très négligée. C'est pour combler cette lacune que l'auteur a entrepris, à l'instigation du professeur Vallois et sous la direction de celui-ci, l'étude qui est présentée dans cet ouvrage.

Mlle de Félice a examiné 140 Françaises, nées de parents et grands-parents français, provenant d'à peu près toute la France et âgées de 20 à 48 ans.

Son étude a porté principalement sur les mesures anthropométriques du corps et de la tête (technique du laboratoire d'anthropologie de l'École des hautes-études, c'est à dire celle de l'anthropologiste allemand Rudolph Martin, à peu de chose près) ; 59 mesures ont été prises (38 sur le corps et 21 sur la tête) qui ont permis de calculer 59 indices ou rapports de proportions (39 pour le corps, 20 pour la tête). Ces 118 données numériques moyennes (accompagnées de l'erreur-type  $\sigma$ , des valeurs minimums et maximums, de l'écart quadratique moyen de la mesure,  $\sigma$ , et de la variabilité  $V$ ) sont examinées une à une et comparées aux données similaires obtenues par d'autres auteurs pour des étrangères (quatre groupes de Suissesses, quatre groupes d'Allemandes, des Norvégiennes, des Lettonnes, des Esthoniennes, des Polonaises, des Slovènes et des Américaines de San Francisco). La répartition des sujets dans les différentes catégories des classifications anthropologiques en usage est également donnée.

L'examen de 21 caractères somatoscopiques accompagne l'étude somatométrique : pigmentations (peau, aréole du sein, lèvres, ongles, yeux, cheveux, poils pubiens), pilosité générale, adiposité, morphologie du sein et morphologie du visage (contour général, forme de l'insertion

des cheveux, du front, du dos du nez, des lèvres, du menton et de l'oreille : lobule et tubercule de Darwin).

Quelques corrélations de caractères de Bravais-Pearson (21) sont calculées pour quelques mesures du corps et de la tête.

Enfin, après récapitulation des données acquises sur les Françaises (stature moyenne : 1 m 60), des comparaisons des proportions du corps sont faites dans des tableaux graphiques pour tous les groupes raciaux envisagés, avec comparaison détaillée des Françaises et des Lettonnes, le travail étranger le plus important.

Huit planches hors-texte présentant les photographies de trois sujets « en pieds » (une bréviligne, une médioligne et une longiligne), différentes formes de bustes et 24 têtes (12 faces et 12 profils correspondants) terminent l'ouvrage.

**Acta de l'Institut d'anesthésiologie**, tome VII, *Cours supérieur d'anesthésiologie 1958*. Publié sous la direction des professeurs MOU-LONGUET et BAUMANN. Un volume de 268 pages, 45 figures, 19 tableaux : 2 500 fr. *Librairie Arnette*, Paris.

Le tome VII des *Acta*, dans la tradition de cette collection, présente des mises au point sur des sujets d'actualité dans les divers domaines de l'anesthésie et de la réanimation par des spécialistes de disciplines variées.

On y trouve des conférences sur :

*L'angoisse préopératoire, signification et psychothérapie*, par R. R. HELD.

*Les tranquillisants, étude pharmacologique et utilisation thérapeutique*, par J. R. BOISSIER.

*L'anesthésie au fluothane*, par C. MANDEL-BABICKA.

*Le contrôle de la circulation cérébrale à l'aide de l'électro-encéphalographie peropératoire* ; article illustré de nombreux électro-encéphalogrammes, par N. du BOUCHET.

*Le traitement par les hormones surrénaliennes des collapsus circulatoires per- et postopératoires*, par E. LÉVY.

*La respiration artificielle en réanimation respiratoire chirurgicale*, par J. BAUMANN.

*Le contrôle humoral de la ventilation pulmonaire. Intérêt de ces contrôles pour le réglage de la ventilation artificielle*, par J. J. POLIDALO.

*Les accidents nerveux postopératoires par déséquilibre hydro-électrolytique*, par B. MÉDEY.

*Les méthodes d'exploration rénale préopératoire*, par M. LEGRAIN.

*Les indications de l'épuration extrarénale dans les anuries postopératoires et post-transfusionnelles. Étude des différentes méthodes depuis l'exanguino-transfusion jusqu'au rein artificiel*, par G. RICHET.

*L'anesthésie à bouche fermée.* Illustré de 27 photographies, par G. VOURC'H.

*Les explosions anesthésiques.* Bien que rares en France, les explosions sont toujours redoutables et leur prévention indispensable, par R. ALFIÉRI.

*La stérilisation des sondes endotrachéales,* par G. M. MUNILLI.

**Psychiatrie médico-légale**, par Antoine POROT, professeur honoraire de clinique psychiatrique à l'université d'Alger, et Charles BARDE-NAT, médecin des hôpitaux psychiatriques. Un volume 16 × 24 de 352 pages. Broché : 2 800 fr.; carbonné : 3 500 fr. *Librairie Maloine*, éditeurs, 27, rue de l'École-de-Médecine, Paris (VI<sup>e</sup>).

Bien des difficultés attendent le médecin investi d'une mission d'expertise psychiatrique. Toutes ne sont pas d'ordre technique, encore que celles-ci soient les plus évidentes. D'autres touchent à des questions morales et déontologiques dans les rapports de l'expert avec le sujet à examiner et les parties en cause. D'autres encore soulèvent d'irritants problèmes de doctrine.

Ceci suffirait déjà à éclairer certains aspects de ce « malaise de l'expertise » que l'on a souvent évoqué. Mais il y a certainement davantage. La psychiatrie, malgré tous les progrès accomplis par la médecine et peut-être même à cause d'eux, demeure un art sous les dehors d'une science. Lorsque le droit appliqué requiert ses lumières, il sollicite manifestement de l'expert plus d'absolu dans la « vérité » que nos connaissances ne permettent souvent de lui en apporter.

C'est aussi qu'un véritable décalage persiste entre les codes aux conceptions figées dans les textes et la médecine en évolution permanente, que le droit procède de principes et ne peut se mouvoir que par bonds tandis que l'art médical est tenu, par nature et par destination, d'assimiler toutes les découvertes au niveau de l'homme et de son milieu d'existence.

Quand le psychiatre et le juriste viennent à collaborer chacun doit prendre conscience de ce qui les réunit et de ce qui les sépare. Le médecin doit connaître les exigences du droit et le juriste (magistrat ou avocat), le sens et les servitudes de la médecine.

C'est à l'intention de l'un comme de l'autre qu'a été composé ce volume où les auteurs ont tenté de cerner les principaux problèmes (généraux et particulier) qui se posent en médecine légale psychiatrique. Utilisant les travaux les plus marquants parus en la matière et malheureusement épars dans la littérature, s'autorisant d'une expérience personnelle déjà longue, ils n'ont pas l'ambition d'apporter de solutions toutes faites à toutes les questions que pose la pratique, mais de guider ceux qui s'y trouvent engagés dans les voies des décisions raisonnables.

Le plan général de l'ouvrage comprend quatre parties.

*La première partie* expose les grands problèmes généraux et communs à toute expertise psychiatrique (choix, rôle et devoirs des experts dans

l'exercice de leurs missions, conditions matérielles et morales de celles-ci, étude des données subjectives d'où émerge la question de la sincérité qui s'insinue dans toutes les démarches de l'enquête et de l'examen). Les auteurs, dans cette partie, étudient le mensonge, la mythomanie chez l'enfant comme chez l'adulte, la valeur du témoignage, le problème de la simulation et de l'hystérie, celui des aveux avec les procédés de détection de la vérité ; la question de l'extraction des aveux par divers procédés, dont quelques-uns répréhensibles, est soulevée et, à ce propos, il est fait une mise au point de la narco-analyse et des discussions parfois passionnées autour de l'emploi de ce que l'on a appelé improprement le sérum de vérité.

*La seconde partie* est consacrée aux problèmes de *droit civil* (la capacité, avec les mesures de protection : interdiction et conseil judiciaire, la situation sociale et juridique des malades mentaux, la loi du 30 juin 1838 sur l'internement, l'indemnisation des invalidités créées par le dommage mental, l'aptitude à l'exercice légal de certaines activités ou fonctions).

*La troisième partie* traite des interférences de la psychiatrie avec le *droit pénal* (criminogénèse et ses enseignements, défense sociale, responsabilité pénale, groupement des crimes et des délits établis par le code pénal et leurs motivations), apporte des compléments d'appréciation sur certains secteurs particuliers (délinquance juvénile, militaire, ethnique).

*La quatrième partie* enfin se présente sous la forme d'un résumé technique des *procédures et formalités* auxquelles l'expert doit se soumettre dans l'exercice des différentes missions qui peuvent lui être confiées.

### **Les méthodes en génétique générale et en génétique humaine,**

par Roger HURON, professeur à la Faculté des sciences de Toulouse, et Jacques RUFFIÉ, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Toulouse. Préface de Albert VANDEL, membre de l'Institut. Un volume de 556 pages, avec 79 figures et de nombreux tableaux (16,5 × 24,5) : 8 200 fr. Masson et Cie, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI<sup>e</sup>).

Cet ouvrage expose les données modernes de la génétique générale, et les méthodes statistiques actuellement indispensables pour aborder l'étude de la génétique des populations et de la génétique humaine.

La première partie est consacrée à l'étude de la génétique générale. Elle retrace les différentes étapes suivies par les généticiens, de Mendel à nos jours.

Les auteurs présentent d'abord une étude du mendélisme. En premier lieu est définie la mutation, puis la notion de caractère héréditaire. Sont ensuite exposées les lois qui président à la transmission de ces caractères. Le deuxième chapitre est consacré à la cytogénétique. On y examine le support matériel de l'hérédité : chromosomes et gènes, et le comportement de ces supports dans la dynamique cellulaire (méiose,

fécondation) qui explique les lois de Mendel. Dans le troisième chapitre sont abordées les questions de phénogénétique : étude des processus physiologiques permettant l'expression des gènes.

La deuxième partie de l'ouvrage est consacrée aux méthodes d'étude de l'hérédité chez l'homme. Dans les paragraphes consacrés aux méthodes biologiques, les auteurs exposent la manière dont on détermine chez l'homme les caractères héréditaires et les résultats que l'on peut attendre de l'étude de jumeaux vrais. Les principaux caractères normaux ou pathologiques de l'homme dont l'hérédité est aujourd'hui bien connue sont ensuite envisagés, ainsi que l'utilisation de ces caractères dans le domaine de l'anthropologie. Il est possible alors de définir la notion de race sur le plan de la biologie de l'hérédité.

La fin de la deuxième partie, formée de quatre chapitres, est consacrée à l'étude des méthodes mathématiques proprement dites, et à leurs applications. A partir d'exemples tirés principalement de l'étude des groupes sanguins, sont exposés les principes fondamentaux du calcul des probabilités. Les méthodes de la statistique mathématique sont ensuite abordées de manière suffisamment complète pour permettre la lecture des mémoires originaux consacrés à l'étude de l'hérédité. Un chapitre envisage les grands schémas de la génétique des populations, un autre étudie quelques problèmes types, particuliers à la génétique humaine, spécialement le problème du linkage.

Dans la conclusion sont envisagées quelques-unes des applications que ces données peuvent recevoir sur le plan de l'eugénique.

Cette œuvre, complète et originale, vient combler une importante lacune, aucune publication de ce type n'existant encore en langue française. Elle sera l'instrument indispensable du biologiste, du médecin, du statisticien et d'une manière générale de tous ceux qui s'intéressent aux problèmes de la génétique moderne sous ses différents aspects : génétique des populations ; séro-anthropologie ; génétique médicale et eugénique.

**Les myocardites aiguës primitives de l'enfant et les virus coxsackie**, par Bernard GRENIER. Préface du professeur Robert DEBRÉ. Un volume de 148 pages (16,5 × 25) ; 1 200 fr. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI<sup>e</sup>).

Cet ouvrage réalise une mise à jour des connaissances actuelles sur les myocardites aiguës primitives.

Dans une première partie, l'auteur limite et précise la description anatomo-clinique de la myocardite aiguë primitive, dénommée souvent myocardite de Fiedler. Ce sont les lésions anatomiques qui définissent l'affection :

1° Elles sont localisées au myocarde, mais peuvent par contiguïté, entraîner une petite atteinte péricardique, et surtout endocardique. Ces lésions de l'endocarde favorisent l'apparition de thromboses intracavitaires, facteurs d'embolies.

2° Elles associent des lésions dégénératives des fibres myocardiques et une infiltration cellulaire interstitielle, en général lymphocytaire.

L'une ou l'autre de ces atteintes, parenchymateuse ou interstitielle, peut prédominer selon le stade évolutif de la maladie, ou selon la région du myocarde examinée : on ne peut affirmer que celle-ci est initiale, et celle-là secondaire, ou vice-versa ; le terme de myocardite interstitielle fréquemment employé semble donc impropre.

3° Ces lésions pourraient évoluer vers des îlots de sclérose, facteurs de séquelles cliniques, électriques et histologiques.

L'étude clinique met l'accent sur les signes infectieux, troubles respiratoires ou signes digestifs abdominaux qui peuvent précéder l'apparition de l'insuffisance myocardique aiguë, ses poussées ou ses rechutes ; sur les accidents de collapsus vasculaire qui parfois l'accompagnent, et sur les complications emboliques.

La seconde partie fait un examen critique des différentes étiologies virales, supposées ou déjà démontrées. L'auteur développe surtout les atteintes myocardiques observées dans l'infection poliomyélitique, et celles qui sont rattachées aux virus *Coxsackie B*. Il aborde à ce propos une étude générale des infections à virus *Coxsackie*, de leur expression clinique, épidémiologique, et de leurs rapports avec l'infection poliomyélitique.

Suit une étude des infections par les virus *Écho* et les virus du groupe de l'encéphalo-myocardite.

La conclusion précise les circonstances où une étiologie virale peut être envisagée ; comment cette recherche peut être abordée par l'examen clinique et surtout par les investigations épidémiologiques ; quels sont les examens de laboratoire qui peuvent être pratiqués, au cours de l'évolution de la maladie ; quels sont enfin les prélèvements à effectuer au cours d'un examen anatomique, les conditions de conservation, de transport et d'interprétation qui, seules, permettront d'affirmer la responsabilité d'un virus.

**L'Année thérapeutique** — *Médications et procédés nouveaux*, par A.

RAVINA. Vingt-deuxième année. Un volume de 212 pages (13,7 × 21,5) : 1 600 fr. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI<sup>e</sup>).

Comme chaque année, l'auteur a résumé et groupé, pour le praticien, tous les faits nouveaux d'ordre thérapeutique publiés au cours de l'année précédente.

Il est fait état, dans ce tome, d'une série d'importantes nouveautés thérapeutiques, en particulier des nouveaux antibiotiques tels que la novobiocine et l'oléandomycine, susceptibles d'agir de façon efficace sur les infections à staphylocoques, de l'utilisation de la cyclosérine dans le traitement de la lèpre, des agents chélateurs, des antihelminthiques à large spectre. L'auteur signale également l'intérêt de l'utilisation précé-

ce des gamma-globulines dans les infections, l'extension de l'emploi de la réserpine aux cardiopathies et aux délires aigus, l'utilisation d'une nouvelle vitamine, l'acide pangamique. Il insiste particulièrement sur l'apparition d'un remarquable analgésique, le R 875, sur la valeur chaque jour accrue des médications anti-inflammatoires, sur la multiplication des tranquillisants et sur l'importance que prend la chimiothérapie dans le traitement des psychoses, enfin sur les progrès que permettent de commencer à réaliser les cytostatiques dans le traitement des tumeurs malignes. L'état actuel des techniques de réanimation et de respiration artificielle, d'hibernation, d'exsanguino-transfusion qui sont de plus en plus employées, sont décrites en plusieurs chapitres.

L'auteur étudie :

1° *Les maladies et les symptômes (26 traitements se rapportant aux affections suivantes) :*

Acné. — Amibiase intestinale. — Bronchites chroniques. — Cirrhoses ascitiques. — Diabète sucré. — Diarrhées d'origine bactérienne. — Dystrophies unguéales. — Lèpre. — Lithiase biliaire. — Obésité. — Polyglobulie essentielle. — Psychoses. — Rhumatismes. — Septicémies à staphylocoques. — Tuberculose pulmonaire. — Tumeurs malignes. — Ulcères de jambes.

2° *Les méthodes et techniques thérapeutiques (14 sujets traités) :*

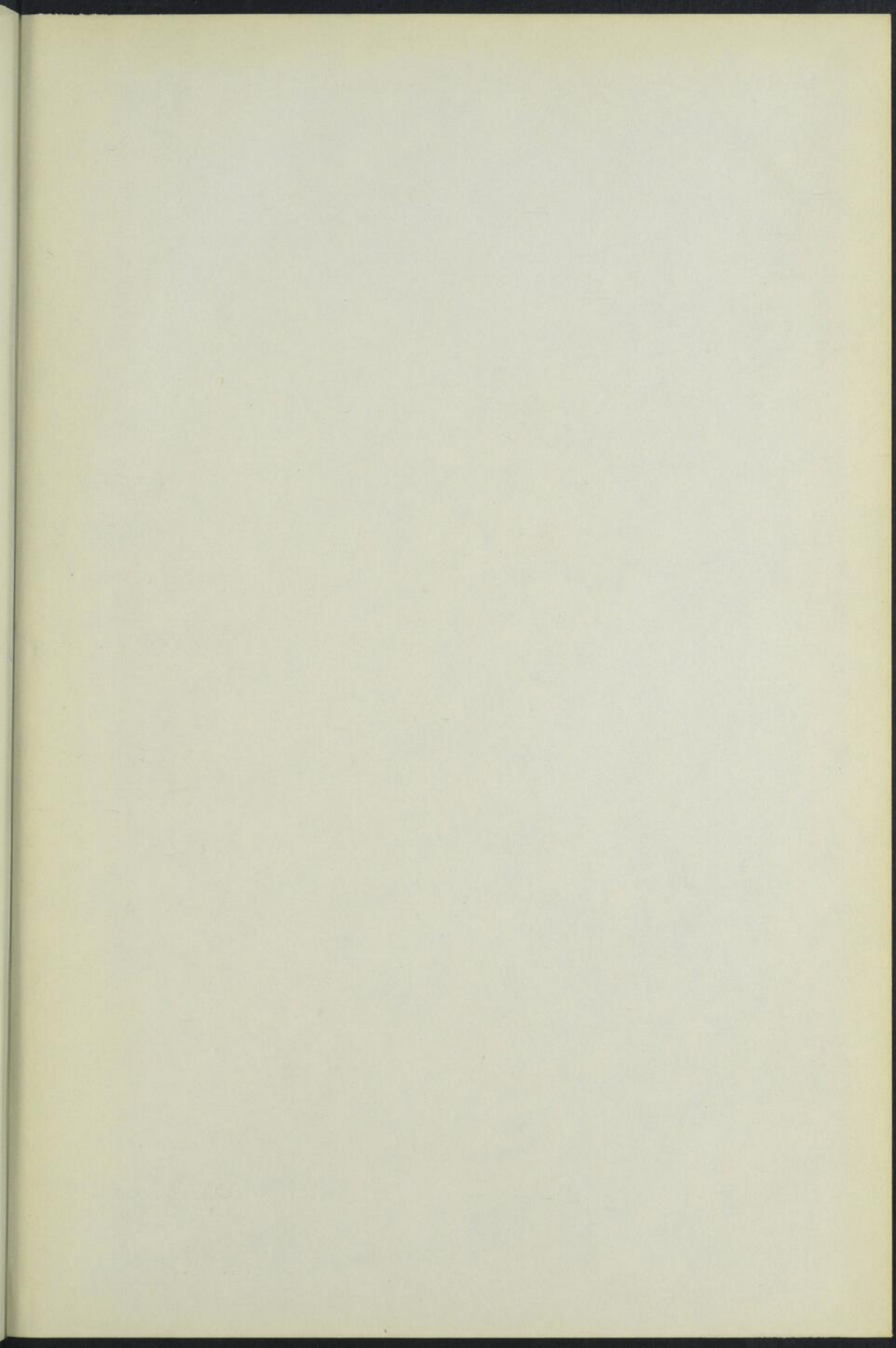
Aérosols. — Anesthésie épidurale. — Cure de repos. — Électrocoagulation et infiltrations de novocaïne préfontales. — Entraînement psycho-prophylactique à l'accouchement. — Exsanguino-transfusion. — Hibernation. — Injections locales. — Otocones. — Respiration artificielle.

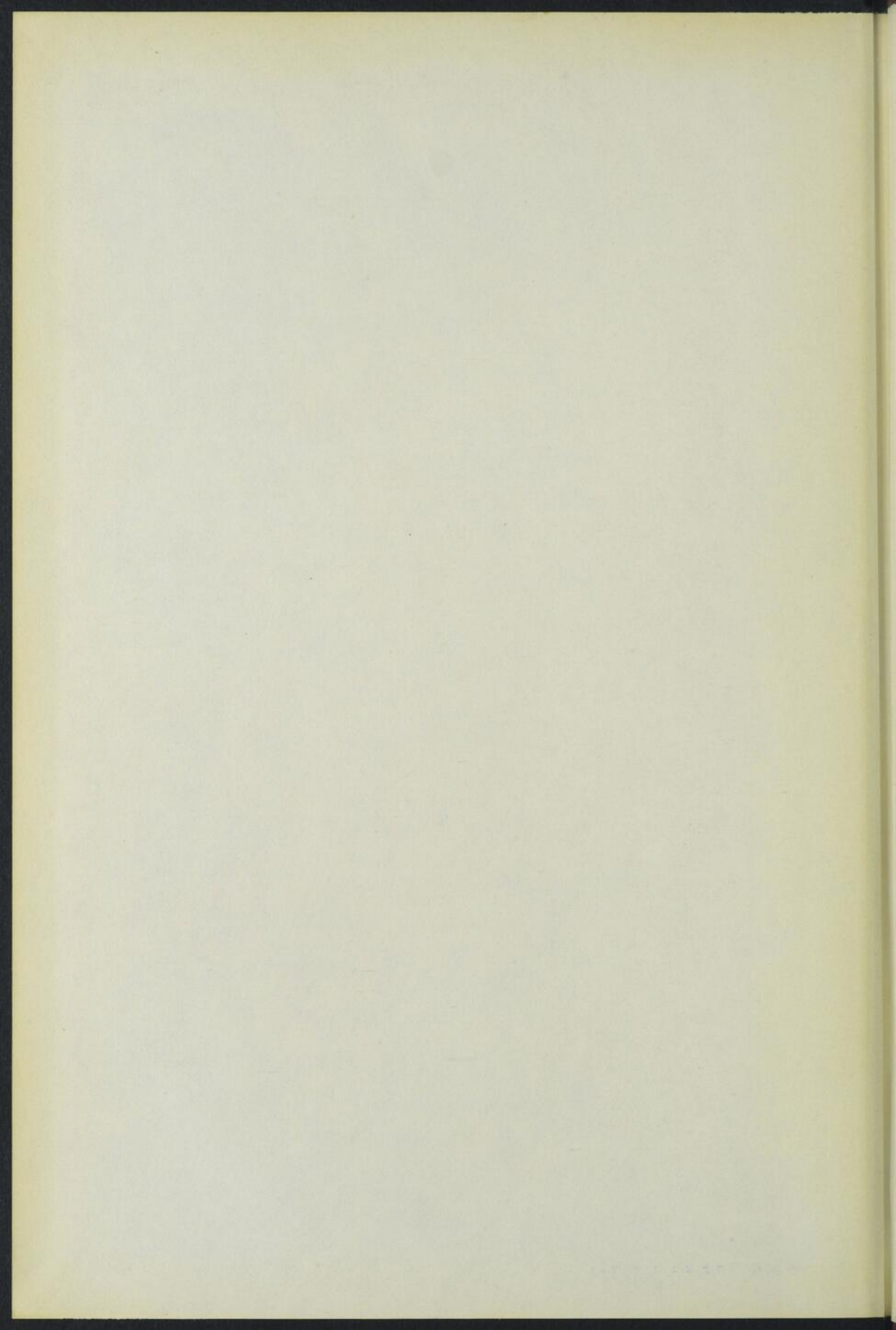
3° *Les médications nouvelles avec leurs différents emplois (28 études) :*

Agents chélateurs. — Analgésiques. — Anticoagulants. — Antihelminthiques. — Chloramphénicol. — Cortisone. — Gamma-globulines. — Néomycine. — Novobiocine. — Œstrogènes. — Oléandomycine. — Phénylbutazone. — Raubazine. — Réserpine. — Tétracycline. — Tranquillisants. — Vitamine B<sub>15</sub>.

Ce volume contient en outre la table alphabétique des matières de la dix-huitième à la vingt-huitième année.

BIBLIOTHÈQUE  
HÔPITAL-MAJ





LES ATELIERS DE RELIURE  
MARGEL BEAUPOIN

