

LAVAL MÉDICAL

VOL. 31

N° 2

FÉVRIER 1961

COMMUNICATIONS

LE SULFATE DE MAGNÉSIE DANS LE SEVRAGE ALCOOLIQUE ET SES COMPLICATIONS

(Expérience d'un an et demi) *

par

Normand PLANTE

assistant dans le Service de neuropsychiatrie de
l'Hôpital Saint-Michel-Archange

La thérapeutique du sevrage alcoolique dans une perspective neurophysiologique et biologique nous confronte avec divers problèmes d'importance variée, qu'il s'agisse d'intoxications aiguë ou chronique, avec ou sans débilité physique, ou de paroxysmes psychotiques tels qu'un état confuso-onirique ou le *delirium tremens*.

Si l'on parcourt la littérature sur les divers modes de sevrage de l'alcoolisme et sur le traitement de ses complications, on y trouve des procédés multiples dont la grande variété met en lumière leur relative efficacité. Ce sont des méthodes psychologiques, physiologiques et

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

pharmacologiques dont le but est d'alléger les symptômes de sevrage et de prévenir le *delirium tremens*. S'il y a *delirium tremens* ou état confusonoirique, syndromes dont le pronostic est toujours grave quant à la vie et le tableau, dramatique dans un hôpital général, des auteurs, comme Henry Krystal, y trouvent matière à des multiples déterminations ; aussi chacun des facteurs suivants doit, selon l'auteur, être reconnu et traité d'une manière spécifique. Les facteurs impliqués sont la gastrite, la déficience en eau, en sodium, et en magnésium, l'œdème cérébral, une diminution de la résistance aux infections, l'anxiété ainsi que les hallucinations et l'insomnie. Leur traitement comporte un régime d'ulcèreux, des vitamines pour reconstruire le système enzymatique, de l'eau, du sel, du sulfate de magnésie, de la désoxycorticostérone (un prototype synthétique des minéralo-corticoïdes prothlogistiques), un sel d'ammonium de l'acide glycérrhizique, des antibiotiques, de la paral-déhyde, des dérivés phénothiaziniques, du méprobamate et des hypnotiques non barbituriques.

D'autres auteurs préconisent pour leur part, des médicaments tels que l'hémineurine, fraction thiazolique de la vitamine B, l'alcool glucosé hépatisé intraveineux, la strychnine, le viadril, la tri-iodothyronine ou la phénylbutazone.

Il nous fallait, devant le grand nombre de médicaments proposés par la littérature médicale, faire un choix ; certains procurent une sédation au prix d'une chute de la pression artérielle ou du danger d'un arrêt de la respiration ; d'autres nécessitent une perfusion continue et provoquent une thrombose locale sur le trajet de la veine utilisée ; d'autres sont reconnus pour leur toxicité ou bien accentuent les perturbations du rythme nyctéméral, nécessitant des doses de plus en plus élevées. L'état de sommeil provoqué trouble la coopération, la mobilisation et l'alimentation *per os* du patient. De plus, le sevrage progressif de l'alcool crée une tension anxieuse et de l'hyperexcitabilité, états propices aux paroxysmes névrotiques ou psychotiques.

Les qualités requises d'une médication de base de la crise de sevrage ou de ses complications seront sa grande efficacité dans un bref délai, son absence de toxicité et le rétablissement de la périodicité des états de veille et de sommeil avec stabilisation des fonctions neuro-

végétatives. Malgré des opinions contraires émises par des auteurs comme Georges Boudin et André Lauras, nous avons choisi le sulfate de magnésie, non pas tant à cause de son action sur l'œdème cérébral comme le suggérait Delmas-Marsalet, mais à cause de « son action curarisante à la plaque motrice où il diminue la formation d'acétylcholine ». Nous obtiendrons ainsi un effet sur l'agitation ; on sait d'ailleurs que celle-ci provoque une augmentation du métabolisme basal de l'ordre de dix à trente pour cent. « Le magnésium a de plus un effet dépresseur sur le système nerveux central ; aux nerfs périphériques, il agit comme anesthésique local. » On obtient ainsi une diminution des stimuli afférents sensoriels et sensitifs aux centres sous-corticaux ; par conséquent la suggestibilité sensorielle qui alimente les états oniroïdes est diminuée ; le patient est alors plus calme, coopératif, peut s'alimenter lui-même, n'exige plus que de faibles doses d'hypnotiques pour induire un sommeil nocturne reposant. Le magnésium est de plus un catalyseur des réactions d'utilisation des glucides.

Nous considérons que le sulfate de magnésie est au tremblement et à l'agitation confusionnelle chez l'alcoolique, ce que la morphine est à la douleur chez l'infarctisé cardiaque ; le besoin en dicte la posologie.

L'originalité de notre application thérapeutique du sulfate de magnésie chez l'alcoolique est dans son emploi exclusif et intensif comme médicament de base ; on doit épuiser ses possibilités thérapeutiques en autant qu'il se peut avant de lui associer, lors de circonstances extrêmes et exceptionnelles, un neuroplégique ou tout autre médicament qui accentue la déstructuration de la conscience et retarde le rétablissement de la périodicité biologique.

Le sulfate de magnésie aux doses que nous avons employées n'a aucune toxicité ; au contraire, il semble favoriser le potentiel de repos de la membrane cellulaire en l'élevant ; à la concentration de 20 pour cent, en injections directes dans la veine, il n'a jamais provoqué d'accident local. Injecté lentement, il n'influence pas la tension artérielle, ni le rythme de la respiration et ne modifie pas les sécrétions. Lors de l'injection, le patient ressent assez souvent une chaleur diffuse qui se localise ensuite à la région thoracique haute avec, parfois, une sensation de constriction temporaire.

Fait assez curieux, le patient est pris de dégoût pour l'alcool, il demande spontanément de l'eau ou un jus de fruit et désire prendre des aliments solides. Le sommeil qui suit est léger et réparateur, il ne perturbe pas le rythme du sommeil ; les tremblements cessent, les congestions faciale et oculaire tendent à disparaître.

Pendant un an et demi, nous avons traité et sevré, en employant le sulfate de magnésie comme médicament de base, plus de 267 patients, la plupart des buveurs périodiques ; plusieurs d'entre eux étaient des patients réadmis et avaient présenté antérieurement des complications lors d'un sevrage. Selon le diagnostic clinique, ces patients se distribuaient ainsi ; alcoolisme aigu : 120 cas ; alcoolisme chronique ; 79 cas ; psychose alcoolique : 30 cas ; état confuso-onirique subaigu et *delirium tremens* : 38 cas. L'âge moyen des patients était de 38 ans.

Dans le traitement de ces patients, nous avons préconisé deux schémas thérapeutiques sujets d'ailleurs à des variations selon l'évolution clinique du malade.

Tous nos patients ont connu le sevrage complet d'alcool à l'arrivée.

Pour les cas habituels d'alcoolisme aigu ou les accidents mineurs de sevrage, de six à huit grammes de sulfate de magnésie sont donnés au cours de la journée, soit trois ou quatre injections intraveineuses de dix cm³ d'un soluté à 20 pour cent. Les jours suivants, on retranche quotidiennement une injection ; le soir, il suffit de trois grains de phénobarbital en comprimé ou en injection intramusculaire. Nous choisissons le phénobarbital parce que son élimination est principalement rénale ; son action hypnotique s'établit lentement, ne provoquant pas l'euphorie prédormitionnelle, facteur qui favorise la toxicomanie. Comme médication adjuvante nocturne, rarement employée d'ailleurs, la sparine fut prescrite à des doses de 50 à 100 mg par voie intramusculaire. En 24 heures généralement, le patient est débarrassé de ses symptômes désagréables.

Le deuxième schéma thérapeutique s'applique aux patients hyperthermiques, agités, déshydratés délirants, et dont l'état mental nécessite la contention. Après une injection de dix cm³ de sulfate de magnésie à 20 pour cent, on installe, en se servant de la même aiguille, un soluté mixte de 1 000 cm³ auquel on a jouté 20 cm³ de sulfate de magnésie

à 20 pour cent. Le soluté se terminant, on injecte un autre dix cm^3 de sulfate de magnésie à 20 pour cent. En trois ou quatre heures, le patient a donc reçu 1 000 cm^3 de soluté mixte et huit grammes de sulfate de magnésie. Deux ou trois autres ampoules du médicament, à la même dose, sont administrées au cours de la journée, soit en tout de 12 à 14 g pour une période de 24 heures. Du phénobarbital et de la sparine sont prescrits aux doses mentionnées plus haut ; 36 heures plus tard, la température tend à redevenir normale, les tremblements et le délire s'estompent et le patient commence à manger seul. Le deuxième jour et les jours suivants, on diminue graduellement le médicament de base.

Les médications associées n'ont été prescrites que pour certains cas ; cinq patients ont reçu le complexe B en raison d'une abolition complète de la sensibilité profonde. Nous avons systématiquement prescrit des antibiotiques en présence d'un foyer infectieux ou d'une température de plus de 102°F. à l'arrivée.

Aucun accident mortel, ni aucune complication ne sont survenus lors de l'application de cette thérapeutique simple ; au contraire, les patients deviennent rapidement coopératifs et ne nécessitent aucune contention si ce n'est dans les cas d'agitation délirante aiguë à l'arrivée ; de plus, le personnel hospitalier est libéré d'une surveillance exténuante de 24 heures. Sept sevrages complets aux barbituriques et un au démérol associé à l'alcool (ce patient s'injectait dix cm^3 de démérol en plus de prendre 20 onces d'alcool par jour) ont été accomplis avec ce schéma thérapeutique.

Comme l'élimination du magnésium est principalement rénale, on obtient les mêmes résultats thérapeutiques avec des doses moindres s'il existe de l'oligurie ou de l'anurie. La diminution ou la disparition des réflexes ostéo-tendineux signeront, avant tout autre symptôme, une surcharge de l'organisme en magnésium. L'antidote spécifique est une injection intraveineuse de gluconate de calcium, soit dix cm^3 à dix pour cent ; aucun de nos patients n'a cependant présenté les complications de surcharge qui auraient nécessité l'emploi de l'antidote. Il existe en effet un antagonisme spécifique entre le magnésium et le calcium, comme il en existe un entre le curare et le calcium ; fait remarquable

en ce sens, l'effet curarisant du magnésium est le seul exemple que l'on connaisse d'une telle action d'un métal.

Le magnésium agirait aussi en antagonisme du potassium ; or, selon Coirault, au cours du *delirium tremens*, il y aurait une rétention cellulaire potassique qui serait responsable de l'hétérochronisme neuromusculaire, c'est-à-dire « d'une hyperexcitabilité globale neuro-musculaire avec persistance de l'hypo-excitabilité relative du nerf ». Avec le rhéotome électronique de Pluven, il retrouve le même phénomène dans l'alcoolisme chronique. Cet auteur préfère employer, en vue de rétablir l'équilibre potassique, des médicaments tels que l'ACTH, la cortisone et d'hydroxydione et il obtiendrait ainsi un résultat d'isochronisme neuromusculaire au niveau d'hypo-excitabilité, contrairement à la strychnine qui établirait cet isochronisme au niveau de l'hyperexcitabilité.

En étudiant le tableau clinique de nos patients, il nous semble arriver aux mêmes résultats neurophysiologiques sans pour cela devoir faire face aux complications secondaires des médicaments ci-haut mentionnés.

Dans une étude magistrale traitant de l'insomnie, symptôme habituel du patient en sevrage alcoolique ou autre, le même auteur souligne le danger d'un déséquilibre électrolytique intracellulaire et extracellulaire ; la surpolarisation cellulaire se produirait lors de surcharge en potassium intracellulaire, correspondant à une situation de lutte excessive avec accroissement métabolique. Deux facteurs sont essentiels à l'organisme pour lutter efficacement contre cette hyperexcitabilité croissante ; une plus grande énergie métabolique et un meilleur potentiel de repos membranaire.

Le métabolisme cellulaire, au système nerveux central, tirera son énergie du glucose avant tout. Comme nous le disions plus haut le magnésium est un important catalyseur des réactions d'utilisation des glucides ; de plus, s'il y a beaucoup de magnésium, nous aurons un potentiel de repos membranaire plus élevé.

Au terme de cet exposé clinique auquel nous avons voulu ajouter certaines considérations quant au rapport étroit entre l'hyperexcitabilité neuromusculaire et celle du système nerveux central, les perturbations neuro-physiologiques et l'abaissement probable dans l'or-

ganisme de l'alcoolique chronique du taux de magnésium, cation peu connu et dont les dosages précis sont difficiles, nous pouvons à juste titre nous demander si le magnésium agit comme facteur unique en comblant un déficit électrolytique de ce cation dans l'organisme, lequel déficit entraînerait d'autres perturbations ; ou bien, et ce nous semble plus plausible, si le magnésium, par ses qualités curarisante, anesthésique et analgésique, ne crée pas plutôt une atmosphère thérapeutique idéale : le patient n'est plus frustré, impatient et inquiet dans l'attente ou par l'insistante demande d'une portion réduite d'alcool, à laquelle souvent, de guerre lasse, le personnel cédait. Tranquille, le patient ne nécessite pas, ou peu et alors temporairement, de contention, ce qui lui permet de garder un contact social, de se réalimenter avec appétit et de se réhydrater abondamment. On n'a plus à tenir compte de l'action toxique de la médication ; la périodicité neuro-végétative est vite obtenue par la régularité des repas et le rétablissement du rythme nyctéméral. Il en découle une meilleure défense de l'organisme aux agents infectieux et aux affections débilitantes. Enfin le patient collabore à son traitement médical et la psychothérapie rapidement instituée a un mode d'action plus profond.

Qu'il nous suffise, en terminant, de citer cette phrase de J. Colin : « L'argument thérapeutique est à la fois le plus mauvais et le plus probant, il est de valeur lorsque le résultat est spectaculaire. »

BIBLIOGRAPHIE

1. BOUDIN, G., et LAURAS, A., Le « delirium tremens » *Éd. méd. Flammarion*, 1960.
2. CARON, M., Traitement des intoxications alcooliques, *Encycl. méd. chir. Psychiatrie*, tome II, act. 37630 A. 10.
3. COIRAULT, R., L'insomnie, maladie du siècle, *Hygiène ment.*, 48 : 160, 1959.
4. FLINK, E. B., STUTZMAN, F. L., ANDERSON, A. R., KONIG, T., et FRASER, R., Magnesium deficiency after prolonged parenteral fluid administration and after chronic alcoholism complicated by delirium tremens, *J. Lab. Clin. med.*, 43 : 163-183, (fév.) 1954.
5. HAMMARSTEN, J. F., et WILLIAM, O., Symptomatic magnesium deficiency in man, *New England J. Med.*, 256 : 897-899, (9 mai) 1957.
6. HARPER, H. A., Review of physiological chemistry, pp. 317-319, 7^e éd., 1959.
7. KRYSZAL, H., The physiological basis of the treatment of delirium tremens, *Am. J. Psychiatry*, 116 : 137-148, (août) 1959.
8. MATHIEU, J., Le magnésium, *Union méd. Canada*, 88 : 705, (juin) 1959.

9. MENDELSON, J., WEXLER, D., KERBZOUSKY, O., LERDERMAN, P. H., et SOLOMON, P., Serum magnesium in delirium tremens and alcoholic hallucinosis, *J. New Ment. Dis.*, **128** : 352-357, (avril) 1959.
10. PLANTE, N., et BÉRARD, D., Le sulfate de magnésie dans le traitement des états d'intoxication alcoolique, *Laval méd.*, **29** : 160, (fév.) 1960.
11. SMITH, S., Paralysis and respiration as they relate so magnesium — potassium antagonism, *Am. J. Physiol.*, **104** : 702-709, (mars) 1951.
12. SMITH, W. O., et HAMMARSTEN, J. F., Taux du magnésium intracellulaire au cours du *delirium tremens* et de l'urémie, *Am. J. Med. Sc.*, **237** : 44-49, (avril) 1959.
13. SUTER, C., et KLINRMAN, W. O., *Neurology*, **5** : 691, (oct.) 0950.

DISCUSSION

Docteur Dominique Bédard :

Il y a un an environ, en collaboration avec le docteur Plante nous avons présenté un travail sur le traitement de l'intoxication alcoolique par le sulfate de magnésie. Nous avons insisté sur les avantages de cette thérapeutique et nous n'avons pas caché notre enthousiasme. Le travail que vient de présenter le docteur Plante, en assure la continuité et nous apprend surtout deux choses : premièrement, l'expérience accumulée depuis confirme entièrement les conclusions que nous avons tirées, à savoir principalement que ce mode de traitement a révolutionné le pronostic de l'intoxication alcoolique et, deuxièmement, les complications évolutives de cette maladie se résolvent plus rapidement et plus facilement sous l'action de ce médicament.

Notre propre expérience à la Clinique Roy-Rousseau, les cas rapportés viennent surtout de l'Hôpital Saint-Michel-Archange, confirme le premier point, mais n'est pas concluante quant au deuxième. Il y a d'excellentes raisons à cela. D'abord, les cas de *delirium tremens* sont devenus rares. En fait nous n'en voyons pratiquement plus depuis quelques années et quand on en observe le diagnostic n'est pas toujours unanime. On peut invoquer, et avec raison, l'action du sulfate de magnésie, mais cette constatation est cependant antérieure à l'emploi de cet agent thérapeutique. Par ailleurs, la durée habituelle du *delirium tremens* qui est de deux à cinq jours, voire de quelques heures seulement, et ce même dans ses formes dramatiques. Enfin, et ceci peut être un argument en faveur des conclusions du docteur Plante, nous ne pouvons nous permettre la même tolérance qu'à l'Hôpital Saint-Michel-Archange

à l'égard des malades agités, vu la proximité de patients tranquilles et souvent lucides. Recourant le moins possible à la contention, nous devons alors nous plier à l'emploi des tranquillisants mais, comme le souligne le docteur Plante, c'est au prix d'une plus grande dissolution de l'état de conscience, avec le résultat que si la symptomatologie s'estompe, elle s'étend en durée.

En somme, ce qu'il faudrait c'est un travail de recherche plus poussé et espérons qu'un jour nous en aurons la possibilité. Nous souhaitons que certains alcooliques soient acceptés dans les hôpitaux généraux et je crois que ce traitement qui nous libère presque à coup sûr de toute appréhension, permettra la réalisation de ce vœu.

TRAITEMENT EFFICACE
DE LA VAGINITE À *TRICHOMONAS*
PAR LE MÉTRONIDAZOLE *

par

Paul-Émile FORTIN

assistant dans le Service d'obstétrique à l'Hôpital de la Miséricorde

et

Léo GAUVREAU †

chef du Service des laboratoires à l'Hôpital de la Miséricorde, Québec

Le métronidazole †, dérivé synthétique de la série des nitro-imidazoles, fut sélectionné par Cosar et Julou (3) dans les laboratoires de recherches de Rhône-Poulenc-Spécia, à Paris.

L'action trichomonacide de cette nouvelle substance fut éprouvée pour la première fois chez l'être humain par Durel et ses collaborateurs (4) au début de 1959. Ils démontrèrent que le métronidazole conserve son action dans le sérum dilué à 1/10^e et dans les urines diluées de 1/100^e à 1/1000^e.

D'excellents résultats furent obtenus au Canada par Sylvestre et ses collaborateurs (12), Fortier (7), Bouziane et Desranleau (1), et tout

* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval, à l'Hôtel-Dieu Saint-Vallier de Chicoutimi, le 20 octobre 1960.

† Hôpital de la Miséricorde, Québec.

‡ 8823 R.P. ou Flagyl, marque déposée au Canada par Poulenc, Ltée, Montréal.

récemment par Moffet et McGill (10) en Angleterre. D'après ces auteurs l'action du métronidazole se limite au *Trichomonas* ; elle est nulle pour le *Lactobacillus* de Döderlein et incertaine pour les champignons du genre *Candida* qui pourraient être favorisés (10).

Nous désirons rapporter ici les résultats obtenus avec ce médicament chez 66 parturientes infestées par le *Trichomonas vaginalis* dont 61 étaient des filles-mères.

Méthodes :

Toutes les malades reconnues comme infestées après un examen gynécologique et un examen microscopique des sécrétions vaginales entre lame et lamelle furent soumises aux doses suivantes : un comprimé oral de 250 mg matin et soir et un comprimé vaginal de 500 mg le soir, pendant dix jours.

Aucun examen gynécologique ne fut effectué au cours de cette période. Le traitement terminé, les malades furent soumises aux examens de contrôle suivants :

1. Examen gynécologique et analyse microscopique des sécrétions immédiatement après le traitement ;
2. Nouvel examen microscopique une semaine plus tard ;
3. Examen gynécologique et étude microscopique des sécrétions 15 jours après la fin du traitement.

Un interrogatoire portant sur les signes subjectifs fut fait à chacun des examens de contrôle. L'examen gynécologique permit d'apprécier l'abondance des sécrétions, l'aspect de la muqueuse et le degré d'irritation. Les sécrétions vaginales furent examinées à l'état frais et après coloration par la méthode de Gram dans le but d'apprécier à la fois la qualité de la flore microbienne, La toxicité fut contrôlée par une numération globulaire et un dosage de l'hémoglobine faits avant et après le traitement.

Les critères de guérison que nous nous étions proposé de rechercher après le traitement furent les suivants :

1. La disparition du *Trichomonas vaginalis* ;
2. L'absence de leucocytes ;

3. Le retour du pH à 4,5 ;
4. La présence exclusive du *Lactobacillus* de Döderlein.

Seules les patientes répondant à ces quatre critères et chez qui un examen clinique minutieux s'avérait normal, devaient être considérées comme guéries.

Résultats :

Au tableau I où sont résumés les résultats des examens microscopiques effectués après le traitement, furent considérées anormales les sécrétions vaginales contenant un ou plusieurs des éléments suivants : le *Trichomonas vaginalis*, une flore microbienne mixte abondante, des leucocytes nombreux, des levures ou des filaments mycéliens.

TABLEAU I

Résultat des examens microscopiques après traitement

ÉTAT DES SÉCRÉTIONS	NOMBRE DE CAS*, SELON LES CONTRÔLES SUCCESSIFS		
	Premier contrôle	Deuxième contrôle	Troisième contrôle
PH = 4,5 — Sécrétions normales . . .	32	47	49
PH = 4,5 — Sécrétions anormales . . .	19	6	11
PH > 4,5 — Sécrétions normales . . .	2	11	4
PH > 4,5 — Sécrétions anormales . . .	13 [†]	2 [†]	2 [†]
TOTAL	66		

* Le *Trichomonas vaginalis* est disparu dans tous les cas, sauf un seul.

† Dont un cas, où le *Trichomonas vaginalis* est toujours présent.

Le fait le plus important à signaler ici est la disparition du *Trichomonas vaginalis* dans tous les cas traités à l'exception d'un seul. Contrairement aux autres, cette malade ne prit qu'un seul comprimé oral

par jour et recevait à notre insu une douche vinaigrée avant l'insertion du comprimé vaginal. On note de plus un retour à la normale du pH chez 77 pour cent (51) des patientes, dès le premier examen de contrôle.

Au troisième contrôle, on note que les 65 patientes traitées avec succès demeurent complètement débarrassées de leur *Trichomonas*, et que, par ailleurs, le nombre des cas où les sécrétions vaginales étaient restées anormales est passé de 31 à 12. Enfin le nombre des cas de sécrétions normales avec pH à 4,5 est passé de 32 à 49.

Environ 12 pour cent des malades traitées avaient une histoire d'infestation antérieure ; les autres souffraient d'une infestation de moins d'un an. Cliniquement, dans quatre cas, une leucorrhée épaisse et non aérée ne permettait pas de soupçonner la présence de *Trichomonas*.

Chez les 66 malades traitées (tableau II le tiers présentait une leucorrhée légère, la moitié, une leucorrhée moyenne et le reste, une leucorrhée abondante.

TABLEAU II

Abondance de la leucorrhée avant et après traitement

LEUCORRHÉE	Avant	Après	15 jours plus tard
Légère.....	21	33	14
Moyenne.....	33	8	3
Abondante.....	12	0	0
TOTAL.....	66	41	17

Quinze jours après le traitement environ 75 pour cent des patientes ne présentaient aucune perte vaginale anormale. Aucun rapport ne put être établi entre la durée de l'infestation et l'abondance de la leucorrhée. Aussi il nous fut impossible d'établir si la chronicité de l'infestation pouvait modifier les résultats du traitement. Par ailleurs, nous avons observé qu'il n'existe aucune relation entre l'abondance des pertes et l'efficacité du traitement.

Les travaux antérieurs, auxquels nous référons, ont démontré l'efficacité du métronidazole non seulement dans les vaginites mais aussi dans les urétrites à *Trichomonas*. Pour notre part, 27 des 66 parturientes observées présentaient du *Trichomonas* dans les urines avant le traitement. Immédiatement après le traitement aucun *Trichomonas* ne fut retrouvé dans les urines de ces malades.

Il semble bien que les résultats du traitement soient les mêmes qu'il y ait urétrite ou non.

Aucune toxicité du médicament n'a pu être décelée au moyen de la formule sanguine et du taux de l'hémoglobine (tableau III) qui sont demeurés sans changement significatif, bien que Bouziane note dans quelques cas une légère amélioration (1). Toutes nos malades ont très bien toléré le médicament. Le même fait a été souligné par Sylvestre (12), Fortier (7) et Bouziane (1). Aucun des effets secondaires tels que céphalée, rougeur de la face, sécheresse de la bouche, nausées, pesanteur gastrique ou diarrhée, n'a été observé (5 et 10). Une irritation vaginale intolérable, nécessitant une interruption du traitement, peut se produire dans les cas où il y a association de levures (6 et 10). Seulement une des six malades, présentant une telle association, s'est plainte à la fin du traitement de l'augmentation d'un prurit vaginal.

TABLEAU III

Contrôle du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine avant et après traitement

	Globules rouges (Nombre de cas)	Hb (Nombre de cas)
Diminution.....	27	20
Augmentation.....	23	4
Aucun changement.....	16	41
Variation moyenne.....	$\pm 3\ 000$	$\pm 1g$

Les levures ou les champignons ont disparu chez trois patientes après le traitement ; ce qui était inattendu. Par ailleurs, on a remarqué l'apparition de champignons chez sept malades qui n'en présentaient pas avant le traitement. Dans trois cas le *Candida albicans* fut isolé et dans les quatre autres des champignons non pathogènes. Cette dernière observation nous fait croire avec Moffet et McGill (9) que le traitement pourrait favoriser le développement des *Candida* soit en abaissant le pH vaginal soit en réduisant la flore bactérienne antagoniste.

Les symptômes cliniques tels que la brûlure à la miction et le prurit vaginal ont disparu dans 90 pour cent des cas. Objectivement, les lésions d'irritation à la peau ou à la vulve ont guéri dans la même proportion.

Discussion et conclusion :

Le métronidazole nous a donné d'excellents résultats dans le traitement du *Trichomonas vaginalis* ainsi que dans les cas avec urétrites concomitantes. Le très haut pourcentage de bons résultats obtenus en fait un médicament de toute première valeur dans la lutte contre la vaginite à *Trichomonas*.

Nous soulignons toutefois, l'importance des contrôles microscopiques répétés des sécrétions vaginales après le traitement, en raison de la persistance parfois de la leucorrhée malgré la disparition du *Trichomonas vaginalis*. De plus, nous savons qu'un retour à la normale des sécrétions vaginales au point de vue microscopique peut coïncider avec la persistance d'une leucorrhée légère.

Notons cependant que Chappaz et Fréal (2) préfèrent remplacer le métronidazole par la trichomycine chez la femme enceinte, de crainte qu'un produit nitré puisse entraîner un effet nuisible sur le fœtus. Mais nous savons, d'après les travaux de Sylvestre et de ses collaborateurs (11 et 13), que la trichomycine est le plus souvent inefficace contre le *Trichomonas*. De plus, Moffet et McGill (10) de même que Luttor (9) ne trouvent aucune contre-indication à l'emploi du métronidazole chez la parturiente.

Dans notre série de 66 malades enceintes 51 ont reçu leur traitement au dernier trimestre et les autres après le quatrième mois de gestation. La plupart ont accouché à terme, c'est-à-dire à 40 semaines, à

l'exception de quatre dont deux à 37 semaines, une à 36 semaines et une à 35 semaines. Seulement trois d'entre elles n'ont pas encore accouché. Aucun effet nuisible n'a pu être remarqué au cours de la grossesse ni au moment de l'accouchement par suite de l'emploi du métronidazole durant la gestation.

Aussi, aucune influence nocive n'a pu être décelée en ce qui concerne l'enfant ni à sa naissance ni ultérieurement. L'état de tous ces enfants est excellent dix jours après leur naissance. Il en est de même pour les 46 enfants revus plus tard : 15 après un mois, 13 après deux mois, quatre après trois mois, huit après quatre mois, trois après cinq mois, deux après six mois et un après sept mois.

Résumé :

Soixante-six parturientes atteintes d'une vaginite à *Trichomonas vaginalis*, furent soumises à un traitement de dix jours avec le métronidazole (Flagyl).

Toutes ces malades à l'exception d'une, qui n'avait pas suivi le traitement régulier furent débarrassées du *Trichomonas*.

Enfin, les 27 malades qui présentaient en outre du *Trichomonas* dans les urines furent simultanément guéries de leur infestation urinaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. BOUZIANE, N.-R., et DESRANLEAU, J.-M., A propos du traitement de la *Trichomonas vaginalis*, *Union méd. Canada*, **89** : 759, (juin) 1960.
2. CHAPPEZ, G., et FRÉAL, C., A propos du traitement des vaginites à trichomonas, *Monde méd. et thérap.*, (sept.) 1960.
3. COSAR, C., et JULOU, L., Activité de l'(hydroxy-2'éthyl) -1 méthyl -2 nitro -5 imidazole (8823 R.P.) vis-à-vis des infections expérimentales à *Trichomonas vaginalis*, *Ann. Inst. Pasteur*, **96** : 238-241, 1959.
4. DUREL, P., ROIRON, V., SIBOULET, A., et BOREL, L.-J., Communication à la Société de gynécologie, le 19 janvier 1959.
5. DUREL, P., ROIRON, V., SIBOULET, A., et BOREL, L.-J., Le traitement par voie générale de la trichomonase, à l'aide d'un dérivé du nitro-imidazole, le 8823 R.P., Communication présentée au premier Symposium canadien sur les urétrites non gonococciques, à Montréal, (sept.) 1959.
6. DUREL, P., ROIRON, V., SIBOULET, A., et BOREL, L.-J., Essai d'un antitrichomonas dérivé de l'imidazole (8823 R.P.), *Rev. praticien*, **9** : 2528, (11 sept.) 1959.
7. FORTIER, L., Traitement de la trichomonase chez la femme par un nouveau dérivé de l'imidazole, *Gynæcologia*, **149** (suppl.): 1960.

8. GALLAI, Z., et SYLVESTRE, L., Premier symposium canadien sur les urétrites non gonococciques et la trichomonase humaine, Montréal, S. Karger, New-York, 1959.
 9. LUTTOR, C., Treatment of genito-urinary tract infestations of trichomonas vaginalis, *Can. M.A.J.* (sous presse).
 10. MOFFET, M., et MCGILL, M.-I., Treatment of trichomoniasis with metronidazole, *Brit. Med. J.*, **5203** : 910, (24 sept.) 1960.
 11. SYLVESTRE, L., BÉLANGER, M., et GALLAI, Z., Urogenital trichomoniasis in the male; Review of the litterature and report on treatment of 37 patients by a new nitroimidazole derivative (Flagyl), *Can. M. A. J.*, **83** : 1195-1199, (3 déc.) 1960.
 12. SYLVESTRE, L., GALLAI, Z., et ÉTHIER, J., Traitement de la trichomonase chez l'homme par un nouveau dérivé de l'imidazole, *Urologia Internationalis*, **9** : 356-364, 1959.
 13. SYLVESTRE, L., GALLAI, Z., et ÉTHIER, J., A propos du traitement oral de la trichomonase chez l'homme par la trichomycine, *Union méd. Canada*, **88** : 962, (août) 1959.
 14. Premier symposium canadien sur les urétrites non gonococciques et la trichomonase humaine, Montréal, 1959, *Urologia internationalis*, **9** : n° 3 à 6, 1959 (pour les parties 1 et 2); *Gynæcologia*, **149** (suppl.): 1960 (pour les parties 3 et 4).
-

INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜÈ *

par

Pierre GRONDIN¹, F.R.C.S. (C), Rosaire SAINT-PIERRE², F.R.C.P. (C) et Guy HÉBERT³

de l'Hôpital Saint-Joseph de Trois-Rivières

INTRODUCTION

Il est peu d'affections en pratique médicale courante qui, bien que constituant une menace très sérieuse à la vie du malade, répondent d'une façon aussi spectaculaire à une thérapeutique rationnelle que l'insuffisance rénale aiguë. Ce syndrome, connu pendant quelque temps sous le vocable de *lower nephron nephrosis*, n'a été réellement compris et traité de façon convenable que depuis la dernière décennie grâce aux travaux de Kolff, Merrill, Howard et Oliver, pour ne mentionner que ceux-ci. Aujourd'hui, grâce à une meilleure connaissance de la physiopathologie rénale, du métabolisme de l'eau et des électrolytes et à l'emploi judicieux des diverses formes de dialyse, le pronostic de cette affection n'est plus aussi sombre. Certaines cliniques rapportent même des guérisons allant jusqu'à 70 et même 80 pour cent des cas. Ces guérisons ont ceci d'intéressant qu'elles se font habituelle-

* Travail présenté à la société médicale des hôpitaux universitaires de Laval, le 3 novembre 1960.

1. Assistant dans le Service de chirurgie.
2. Chef du département de médecine.
3. Interne.

ment sans laisser de séquelles rénales anatomiques ou fonctionnelles importantes.

La survie du malade repose ici sur une connaissance exacte de la pathogénie de l'affection, sur un diagnostic précoce et sur une application rigoureuse du traitement. Nous nous proposons dans cet exposé de revoir brièvement la pathogénie, le diagnostic et la thérapeutique de l'insuffisance rénale aiguë.

PATHOGÉNIE

L'insuffisance rénale aiguë se rencontre dans un grand nombre de circonstances ; elle fait suite à un choc traumatique ou chirurgical, à une réaction transfusionnelle, à une déshydratation poussée, à des brûlures étendues, à une intoxication, mais souvent elle surgit sans cause apparente. Au *Peter Bent Brigham Hospital* (3), trente pour cent des défaillances rénales aiguës ne peuvent être reliées à une étiologie spécifique. Cependant, quelle que soit l'étiologie de l'affection, le dénominateur commun en est la lésion anatomo-pathologique. Il s'agit d'une nécrose ischémique des cellules des tubules rénaux. Cette destruction prive l'organisme de la fonction vitale de la résorption sélective du filtrat glomérulaire. Ce filtrat, dont la composition se rapproche de celle du plasma sanguin à l'exception des protéines, retourne alors en presque totalité dans la circulation, causant une oligurie parfois très sévère. Cette situation n'est heureusement que temporaire et si, par une thérapeutique rationnelle, l'équilibre hydro-électrolytique peut être maintenu, l'épithélium nécrosé se régénère et retourne en quelque huit à quatorze jours à une fonction satisfaisante. Ces cellules néoformées après six mois auront retrouvé l'acuité fonctionnelle de l'épithélium originel.

DIAGNOSTIC

Tout patient atteint d'une oligurie, c'est-à-dire éliminant moins de 500 cm³ d'urine par 24 heures, doit être examiné. Il importe tout d'abord d'exclure l'oligurie qui accompagne le choc hypovolémique en restaurant le volume et la pression sanguine. Ensuite, il faut éliminer l'obstruction urinaire mécanique. Cette dernière se manifeste le plus

souvent par de l'anurie alors que la nécrose tubulaire produit une oligurie parfois sévère mais très rarement une anurie complète. L'histoire, l'examen physique, un cathétérisme vésical et, à l'occasion, un cathétérisme urétéral serviront à trancher la question.

L'oligurie provenant de la déshydratation est parfois très difficile à différencier de l'oligurie rénale. L'analyse minutieuse de l'histoire du malade, par exemple des pertes excessives, des remplacements insuffisants etc., est ici de première importance. Il est souvent nécessaire de recourir à d'autres méthodes. Parmi celles-ci, la mesure de la densité urinaire est essentielle. Une densité de 1 020 ou plus exclut sérieusement le *lower nephron nephrosis* ; cependant une densité de 1 010 ou moins, même si elle suggère l'insuffisance rénale aiguë, peut aussi se rencontrer chez des patients déshydratés dont la fonction urinaire est déjà hypothéquée par une affection chronique antérieure (2). Le même raisonnement s'applique à la présence d'albumine et de cylindres dans les urines.

L'infusion rapide de 500 à 1 000 cm³ de soluté dextrosé à cinq pour cent augmentera la diurèse horaire dans les cas de déshydratation sans charger l'oligurie dans les cas de nécrose tubulaire. Cette méthode bien qu'utile peut surcharger indûment la circulation déjà pléthorique de l'insuffisant rénal et ne doit être employée qu'avec réserve. Une autre méthode consiste à doser le sodium urinaire (1). Dans la nécrose ischémique, la concentration de Na urinaire approche celle du sérum, soit 135 à 145 mEq/l ; chez le patient déshydraté cette concentration est plus élevée.

L'importance d'un diagnostic précoce est ici plus qu'un vieux cliché. Parfois le malade est gonflé d'œdème périphérique et pulmonaire avant que le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë ne soit posé. Le volume des liquides quotidiens administrés au patient normal est de huit à dix fois celui que doit recevoir l'insuffisant rénal.

TRAITEMENT

L'interruption brusque de la fonction rénale n'étant que temporaire, le but du traitement consiste à maintenir l'équilibre du milieu intérieur assez longtemps pour permettre la régénération de l'épithélium des tubules rénaux. La vie du malade est surtout menacée par l'administra-

tion excessive des liquides et par l'hyperkaliémie. L'élévation du taux de l'urée n'est pas de soi alarmante ; l'urémie est plutôt un syndrome clinique que chimique. On sait aujourd'hui que l'urée est une substance relativement peu toxique et ce, même à de fortes concentrations. L'urée est parfois utilisée comme diurétique. Le syndrome urémique serait produit par l'accumulation d'une ou de plusieurs substances toxiques provenant du catabolisme des protéines non encore identifiées chimiquement. Toutefois le taux de l'urée représente un barème assez fidèle de cette intoxication. Quatre grands principes doivent guider la thérapeutique de l'insuffisance rénale aiguë :

1. Le maintien de l'équilibre hydrique ;
2. La prévention de l'élévation du taux de l'azote non protéique (N.P.N.) ;
3. La prévention de l'hyperkaliémie ;
4. Le maintien de l'équilibre électrolytique acido-basique.

1. *Le maintien de l'équilibre hydrique :*

L'organisme soumis à un jeûne absolu se déshydrate par des pertes liquidiennes que l'on classe comme sensibles et insensibles. Les pertes sensibles sont celles du tube digestif et de l'appareil urinaire : diarrhée, vomissements, diurèse, etc. A noter que les selles normales représentent une perte liquidienne négligeable. Les pertes insensibles s'effectuent par la peau et les poumons. Ces pertes dites insensibles, chez l'homme d'un poids moyen s'élèvent habituellement à 700 ou 800 cm³ par 24 heures. Merrill (3) les évalue de 0,5 à 0,6 cm³ par kg et par heure. Ces pertes, il va de soi augmentent avec la fièvre et l'hypercapnée.

Jusqu'à ces dernières années, ce chiffre de 700 à 800 cm³ servait de base à l'administration des liquides. On sait maintenant que l'organisme en jeûne absolu produit chaque jour 300 cm³ d'eau par l'oxydation de ses propres tissus. Aussi doit-on soustraire cet apport endogène des pertes insensibles ; au lieu de 700 cm³ la quantité d'eau à administrer est de 400 cm³ en plus des pertes sensibles. Il était classique de plus de considérer que la convalescence de ces malades était marquée par une polyurie parfois considérable, soit de 10 000 à 12 000 cm³ par 24 heures. Swann et Merrill (4) en 1953, ont établi que cette polyurie se produit

surtout chez les patients qui ont reçu un excès de liquides pendant la période oligurique.

La pesée quotidienne s'avère très utile pour juger de l'exactitude de l'apport hydrique. Au cours du traitement idéal le poids doit diminuer de une demie à une livre par jour. Chaque litre en excès se traduira sur la balance par un gain de 2,2 livres. L'adhérence stricte à ce régime de 300 cm³ en plus des pertes sensibles permet de réduire considérablement les complications cardiaques et pulmonaires. La régénération des tubules rénaux se manifeste par une augmentation progressive de la diurèse. Il suffit alors de pourvoir à une diurèse de 2 000 à 2 500 cm³ sans chercher à remplacer l'urine, volume par volume.

2. La prévention de l'élévation de l'azote non protéique (N.P.N.) :

Si l'individu normal était privé de sa fonction rénale, le taux de l'azote non protéique s'élèverait d'environ 30 mg par 100 cm³ par jour. Cet azote provient du catabolisme des protéines endogènes et exogènes. Dans la nécrose tubulaire aiguë l'exclusion de tout apport exogène de protéines est essentielle. Il importe de plus de réduire au minimum le catabolisme des protéines endogènes, tissulaires ou sanguines. Pour ce faire il faut fournir un apport calorique suffisant, prévenir la hausse de la température et promouvoir l'anabolisme des protéines.

Pour un patient de 70 kg, 100 g de glucose par jour constituent un apport calorique suffisant pour empêcher l'utilisation des protéines endogènes pour leur valeur énergétique. Plus de 100 g ne feraient qu'augmenter les réserves glucidiques sans diminuer davantage la protéinolyse. Les lipides *per os* ou intraveineux (Lipomul) peuvent combler ce besoin en calories mais ils ont le désavantage d'aggraver parfois les troubles digestifs déjà existants.

A chaque élévation d'un degré de la température corporelle, 50 g de protéines additionnelles sont métabolisées. Il importe donc de maintenir à la normale la température du patient en utilisant les antibiotiques, les antipyrétiques et, au besoin, la réfrigération. Certains médicaments apparentés aux androgènes, comme le Nilevar, le Durabolin, etc., ont un effet anabolique sur les protéines et peuvent être utilisés. A ce régime, l'azote non protéique du patient oligurique ne devrait s'élever que de 15 mg par jour.

3. La prévention de l'hyperkaliémie :

Le malade souffrant d'insuffisance rénale aiguë est sous la menace constante de l'intoxication potassique. Cette menace est d'autant plus traîtresse que les signes cliniques en sont très discrets et que, souvent, la fibrillation ventriculaire et la mort en sont les premières manifestations. A part le dosage du potassium sérique, le seul moyen d'évaluer à l'avance l'intoxication potassique est l'électro-cardiogramme. Il est donc indiqué d'y recourir fréquemment. Le potassium sérique provient de l'apport exogène en potassium et du catabolisme des protéines. Aussi faut-il exclure toute administration de potassium et utiliser les moyens déjà décrits pour réduire au minimum la lyse des protéines.

Il importe de plus chez ces malades de prévenir l'anoxie et l'acidose qui, en modifiant la perméabilité des membranes cellulaires, favorisent le passage du potassium dans le plasma. Cette diffusion du potassium peut être temporairement renversée par l'administration de glucose et d'insuline. Le potassium sera alors utilisé dans la formation du glycogène. L'infusion de lactate de sodium réduit aussi pour quelque temps le taux du potassium ionisé.

Certaines solutions électrolytiques sans potassium, comme celle décrite par Locke, peuvent être administrées en lavages gastrique ou rectal pour réduire l'hyperkaliémie. Des résines *per os* ou en lavement peuvent échanger le potassium de l'organisme pour des ions moins toxiques. Enfin, et c'est une des indications principales de leur emploi les diverses formes de dialyse, digestive, péritonéale ou sanguine, doivent être utilisées lorsque le potassium atteint un taux dangereux.

Une compagnie vient de mettre sur le marché une solution pour dialyse intrapéritonéale ainsi que le matériel nécessaire à son administration. Ce produit est connu sous le nom de *Inperinol*. Nous n'avons pas encore utilisé cette méthode mais la compagnie rapporte des résultats encourageants.

4. Le maintien de l'équilibre électrolytique :

Les taux du sodium et du chlore sont habituellement abaissés après quelques jours d'oligurie. Cette chute n'est le plus souvent qu'apparente et résulte en partie de l'hémodilution et d'un déséquilibre entre les concentrations intracellulaire et extracellulaire de ces ions. A moins

de pertes évidentes par diarrhée ou vomissement, il est préférable de ne pas tenter la correction de cette hypoconcentration.

L'ion calcium est aussi diminué durant la période oligurique. Les signes d'excitabilité neuro-musculaire du syndrome urémique n'ont habituellement aucune relation avec l'hypocalcémie. Cependant, en cas de doute l'administration prudente de calcium intraveineux n'est pas nocive, particulièrement s'il y a hyperkaliémie.

L'oligurie affecte profondément l'équilibre acido-basique. Une acidose métabolique en est le tableau habituel. Elle relève d'une accumulation anormale de radicaux acides. Les acides volatils s'éliminent assez bien par la ventilation pulmonaire ; le rein seul cependant peut excréter efficacement les acides non volatils. Ceux-ci s'accumulent rapidement dans le sang et épuisent bientôt les systèmes tampons.

Il est important de souligner que l'acidose modérée ne requiert, le plus souvent, aucune correction, toutefois l'hyperventilation et d'autres signes cliniques d'acidose sévère peuvent nécessiter l'administration de lactate ou de bicarbonate de sodium. Ces agents portent malheureusement le risque de fournir un excès de sodium. L'acidose rebelle crée parfois une impasse électrolytique que seule la dialyse peut solutionner.

CONCLUSION

Nous avons brièvement esquissé les moyens usuels dont dispose le médecin pour maintenir l'équilibre vital du patient atteint d'insuffisance rénale aiguë. Les diverses formes de dialyse, digestive, péritonéale, sanguine, demeurent des armes très précieuses. Elles ont cependant leurs indications et elles connaissent aussi des dangers qu'il ne faut pas minimiser. La grande majorité des cas de nécrose tubulaire aiguë, convenablement traités, ne requerront pas l'emploi de la dialyse.

BIBLIOGRAPHIE

1. HAYER, M. A., Lectures on renal pathology.
 2. LAPIDES, J., Surgery, principles and practice, p. 1300, *J. B. Lippincott*, 1957.
 3. MERRILL, J. P., The treatment of renal failure, *Grune and Stratton*, New York, 1955.
 4. SWAN, R. C., et MERRILL, J. P., The clinical course of acute renal failure, *Medicine*, 32 : 215, 1953.
-

GROSSESSE OVARIENNE PRIMITIVE *

par

Maurice CAOUETTE, F.R.C.S. (C)

INTRODUCTION

Parmi les différentes variétés de grossesses extra-utérines, l'une des plus rares est la grossesse ovarienne primitive dont un nombre assez restreint de cas, environ une centaine, sont rapportés dans la littérature médicale. Certains auteurs estiment cependant qu'elle survient probablement plus souvent qu'on ne le pense, peut-être un cas sur 25 000 grossesses (1).

Herbut divise les grossesses ovariennes en primitives et secondaires (4). La grossesse ovarienne secondaire est celle dans laquelle la nidation de l'ovule fécondé se fait d'abord au niveau de la trompe, puis ce dernier est expulsé et s'implante ensuite dans l'ovaire. La grossesse ovarienne primitive est celle où la nidation de l'ovule fécondé se produit initialement sur l'ovaire ou dans l'ovaire.

Il nous a donc paru intéressant de rapporter un cas de grossesse ovarienne primitive que nous avons eu l'occasion d'observer l'an dernier, et qui répond aux critères établis par Spiegelberg (8). Les critères en question sont :

- a) Que les trompes soient normales et intactes ;
- b) Que le sac embryonnaire occupe la position de l'ovaire ;

* Présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval le 17 novembre 1960.

c) Que le produit de la conception soit relié à l'utérus par le ligament ovarien ;

d) Que du tissu ovarien et des villosités placentaires soient nettement identifiés à l'examen histo-pathologique de la pièce.

OBSERVATION

Il s'agit d'une femme de 31 ans qui nous fut amenée à l'hôpital par son médecin, le 17 février 1959, à 7 heures du soir, pour un syndrome abdominal aigu sous forme de douleur abdominale très intense, généralisée à tout l'abdomen, ayant débuté brusquement le midi, et accompagnée de nausées et de vomissements au cours de l'après-midi.

Antécédents :

Cette patiente avait fait sa puberté à l'âge de 12 ans, son cycle menstruel avait toujours été régulier, à 29 jours, et ses règles avaient toujours été normales quant à leur durée, quantité et aspect. Mariée depuis deux ans, elle avait continué d'avoir un cycle régulier de vingt-huit jours et n'avait eu aucune grossesse jusqu'à ce moment.

Maladie actuelle :

La patiente avait eu sa dernière menstruation normale le 15 janvier 1959, et n'avait présenté aucun signe sympathique de grossesse. De plus, nous apprenions de son médecin qu'elle avait ressenti deux jours auparavant une douleur abdominale très vive qui avait duré environ une heure. A son admission, le 17 février 1959, la malade nous raconte qu'elle eut le midi une douleur très forte et brusque à la partie basse de l'abdomen, persistante et augmentant d'intensité au cours de l'après-midi, et accompagnée de nausées et de vomissements. Elle se sentait faiblir graduellement et avait l'impression d'être sur le point de perdre connaissance.

Examen physique :

A son arrivée, la patiente nous a immédiatement frappé par la pâleur de ses téguments et de ses muqueuses, ainsi que par sa respiration rapide et superficielle. Sa peau était moite, et elle accusait cette douleur abdominale généralisée précédemment décrite avec irradiation à l'épaule

droite. En outre, la douleur était exagérée par les mouvements et relativement soulagée par la flexion des cuisses. En voulant se redresser sur la table d'examen, elle faillit perdre connaissance.

L'examen de l'abdomen révèle un léger gonflement, une défense musculaire généralisée et un *rebound tenderness* très marqué à droite. A l'examen gynécologique, on constate un col normal de nullipare et un corps utérin normal au point de vue de son volume, de sa forme et de sa position. La mobilisation de l'utérus déclenche une douleur très vive, et on note en particulier une douleur exquise au niveau du cul-de-sac de Douglas. La température buccale est de 99 degrés F., le pouls est imperceptible et la tension artérielle à 0.

Nous portons donc le diagnostic de grossesse extra-utérine rupturée avec hémopéritoine et état de choc consécutif. Aussi, la patiente est-elle immédiatement conduite à la salle d'opération pour laparotomie d'urgence.

Opération :

A l'ouverture de l'abdomen, on trouve une grande quantité de sang répandu dans toute la cavité abdominale. On aspire 1 545 cm³ de sang liquide et de nombreux caillots.

Il va sans dire que l'état de choc de la patiente est en même temps traité, avec la collaboration des anesthésistes, à l'aide, en particulier, de deux transfusions de sang frais de 480 cm³ chacune.

A l'examen des organes génitaux de la patiente, nous sommes surpris de constater que les deux trompes et les deux pavillons tubaires sont intacts et normaux. L'ovaire gauche est normal. Quant à l'ovaire droit, il est en position normale, mais il nous apparaît légèrement augmenté de volume avec une zone ulcérée d'environ deux centimètres qui semble être un kyste hémorragique du corps jaune rupturé, avec un petit caillot de sang adhérent à l'endroit de la rupture. Il se produit un léger suintement de sang clair au contact de l'éponge. L'utérus est de grosseur, de position et de consistance normales et présente un petit fibrome sous-séreux pédiculisé implanté sur son dôme.

Nous procédons alors à une ovariectomie partielle droite, en réséquant ce que nous croyons être un kyste hémorragique du corps jaune rupturé, et faisons ensuite la myomectomie.

Les suites opératoires sont normales, et la patiente est en état de quitter l'hôpital en bonne voie de rétablissement une semaine plus tard. Quant aux examens de laboratoire, ils démontrèrent l'anémie à laquelle on pouvait s'attendre et qui fut corrigée par les transfusions et une médication anti-anémique.

Anatomie pathologique :

Le rapport anatomo-pathologique fait par le docteur J.-L. Bonenfant se lit comme suit.

Macroscopie : Un kyste ovoïde de coloration rouge noirâtre de 3×2 , 5×2 cm, de consistance molasse ; à la coupe, nodule jaunâtre de un cm de diamètre, en périphérie. Le reste est constitué d'un caillot rouge noirâtre.

Une masse ovoïde jaune ferme, dont la paroi externe est lisse et luisante. La tranche de section est homogène, blanchâtre et fasciculée.

Microscopie : Le prélèvement ovarien kystique est en grande partie rempli par un caillot hémorragique dans lequel on trouve de nombreuses villosités placentaires jeunes. Le tissu placentaire sur un endroit, est vraisemblablement implanté dans un corps jaune ou tout-à-fait dans son voisinage (figure 1).

L'autre nodule correspond à un léiomyome de type utérin dont les faisceaux sont dissociés par des bandelettes de collagène.

Diagnostic : Grossesse ovarienne. Léiomyome utérin.

COMMENTAIRES

C'est donc l'histo-pathologie qui nous a permis de confirmer ici le diagnostic de grossesse ovarienne primitive, et qui nous justifie de rapporter cette observation comme telle. En effet, les critères établis par Spiegelberg pour affirmer la grossesse ovarienne sont réalisés dans ce cas, puisque nous avons :

- a) Une trompe et un pavillon tubaire parfaitement intacts du côté de la grossesse ovarienne ;
- b) Un développement embryonnaire survenu dans l'ovaire ;
- c) Une masse kystique reliée à l'utérus par le ligament ovarien ;

d) Du tissu ovarien et placentaire trouvés à l'examen histo-pathologique.

Lull et Kingrough considèrent que l'on a une grossesse ovarienne vraie lorsque l'ovule est fécondé à l'intérieur du follicule de Graaf, entouré de tissu ovarien et que les trompes sont intactes (5). L'évolution habituelle est vers la rupture, mais il semble que certaines grossesses abdominales aient pu avoir comme point de départ une grossesse ovarienne.

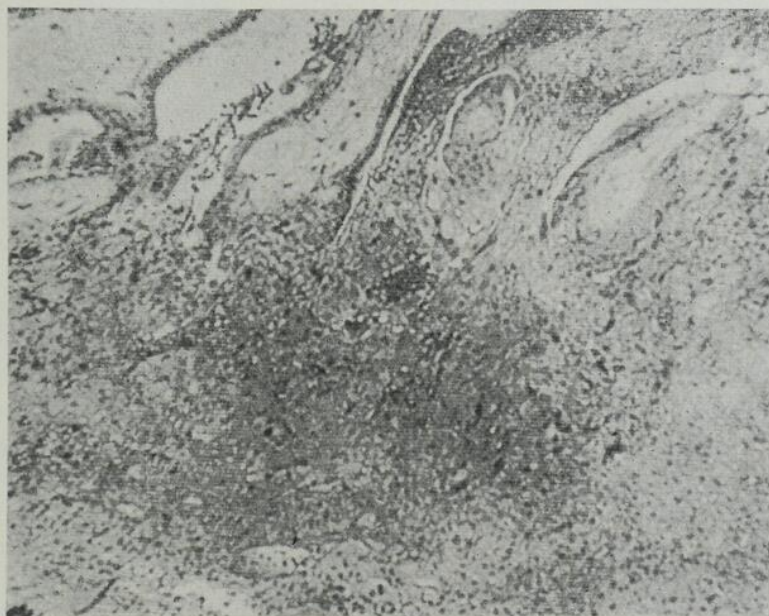


Figure 1. — Villosités placentaires intra-ovariennes avec des cellules lutéiniques en périphérie ($\times 80$).

Pour De Lee et Greenhill (3), la rupture d'un follicule de Graaf s'accompagne parfois d'une hémorragie assez importante pour causer un hémopéritoine ; de même, un kyste ovarien hémorragique ou une tumeur ovarienne tordue. Le diagnostic différentiel de ces accidents d'avec la grossesse ovarienne ne peut être établi avant l'intervention.

Selon Novak (7), quand on se rappelle le fait que l'ovule tel qu'il existe dans l'ovaire est incapable d'être fécondé jusqu'à ce qu'il ait

atteint un certain degré de maturation qui n'est complété que lors de son passage dans la trompe, il est facile de comprendre la rareté de la grossesse ovarienne. Une explication apportée serait qu'un follicule profond expulse son ovule dans la cavité libre d'un follicule superficiel, ce qui permettrait le délai requis pour la maturation de l'ovule. Toutefois, Novak croit que l'explication la plus probable est l'implantation corticale de l'ovule fécondé, étant donné que l'on retrouve fréquemment du tissu endométrial au cortex ovarien.

C'est d'ailleurs également l'opinion de Munro Kerr (6) que la présence d'ilots endométriaux ou d'endométriome de l'ovaire soient un facteur favorisant la grossesse ovarienne.

Carl Henry Davis (2) considère que la grossesse ovarienne peut être primitive ou secondaire, quant à son origine. Dans la forme primitive, l'ovule fécondé s'implante et se développe dans le follicule de de Graaf original, la fécondation survenant apparemment au moment de l'ovulation, avant que l'ovule ait le temps de s'échapper. Dans la forme secondaire, l'implantation ovarienne fait suite à un avortement tubaire ou à une rupture tubaire.

Stander (9) souligne que le produit de la conception peut subir une dégénérescence au début sans rupture, et former une tumeur de volume variable consistant en une capsule de tissu ovarien englobant une masse de sang et de villosités choriales, avec ou sans cavité amniotique.

RÉSUMÉ

L'auteur rapporte un cas de grossesse ovarienne primitive, avec les constatations opératoires et surtout le rapport histo-pathologique qui ont permis de confirmer le diagnostic. Suit une revue de l'opinion de divers auteurs quant à l'étiologie de cette entité.

BIBLIOGRAPHIE

1. BREUER, I., Primary ovarian pregnancy, *Am. J. Obst. Gyn.*, **79** : 255-258, 1960.
2. DAVIS, C. H., Gynecology and obstetrics, vol. 1, ch. 11, pp. 4 et 5, *W. F. Prior*, 1951.
3. De LEE-GREENHILL, The principles and practice of obstetrics, p. 391, *W. B. Saunders*, 1943.

4. HERBUT, P. A., Gynecological and obstetrical pathology, p. 412, *Lea & Febiger*, 1953.
5. LULL et KIMBROUGH, Clinical obstetrics, p. 262, *J. B. Lippincott*, 1953.
6. MUNRO KERR, J. M., Operative obstetrics, pp. 754-757, *Baillière, Tindall and Cox*, 1956.
7. NOVAK, E., Gynecological and obstetrical pathology, pp. 395-396, *W. B. Saunders*, 1940.
8. SPIEGELBERG, O., *Arch. Gynäk.*, **13** : 73, 1878.
9. STANDER, H. J., Textbook of obstetrics, pp. 755-758, *D. Appelton Century Company*, 1945.

DISCUSSION

Docteur Roland Scherrer : Le diagnostic d'une grossesse ovarienne primitive est toujours difficile à faire et discutable. Dans ce cas, je me demande si on peut affirmer grossesse ovarienne primitive sans examen histo-pathologique de la trompe. Tous les critères sont présents, la trompe est macroscopiquement normale, mais nous ne savons rien de son état microscopique.

Docteur M. Caouette : C'est justement ce que nous aurions désiré obtenir. Il y a sûrement grossesse ovarienne, mais pour affirmer qu'elle soit primitive, il aurait fallu que nous ayons prélevé la trompe pour en faire l'examen histo-pathologique. Seulement, à l'intervention, comme nous croyions à ce moment-là qu'il s'agissait d'un kyste rupturé du corps jaune et que la trompe était normale, nous ne l'avons pas enlevée. Nous avons fait une ovariectomie partielle en enlevant seulement ce que nous croyions être un kyste hémorragique de corps jaune et ce n'est qu'à l'examen histo-pathologique que le docteur Bonenfant nous a dit qu'il s'agissait d'une grossesse ovarienne.

TRAITEMENT SPECTACULAIRE
DE LA THROMBOSE DE LA VEINE CENTRALE
DE LA RÉTINE
PAR UN COLLYRE A L'ÉCHOTHIOPHATE
(PHOSPHOLINE IODIDE) *

par

Marc PLAMONDON

assistant dans le Service d'ophtalmologie de l'Hôtel-Dieu de Québec

Un nouvel inhibiteur de la cholinestérase, la *phospholine iodide*[†] (échothiophate) a fait son apparition en 1956. On a déjà publié plusieurs rapports concernant son efficacité dans le glaucome (3, 4, 5, 6 et 7). En raison de son action puissante et prolongée, on peut réduire la fréquence des instillations nécessaires au contrôle de la tension. Cette substance n'est commercialement distribuée que depuis quelques mois.

Depuis quelques années, nous avons pris l'habitude de prescrire un collyre à la pilocarpine, associé à la rutine et à la vitamine C, dès la phase initiale de la thrombose de la veine centrale de la rétine, convaincu par la force des événements que cette thérapeutique était supérieure à toute autre, même aux anticoagulants.

* Communication présentée à la Société d'ophtalmologie de Québec, le 15 décembre 1960

† Iodure de diéthoxyphosphinylthiocholine avec iodure d'échothiophate, Campbell Pharmaceuticals Inc., New-York.

A l'arrivée de la *phospholine iodide* dans le commerce, nous nous sommes empressé de la substituer à la pilocarpine. Les résultats sont vraiment spectaculaires. L'œil redevient fonctionnel en moins d'un mois. Rappelons à toute fin pratique que, jusqu'ici, un œil atteint d'une telle affection est considéré comme perdu, sauf dans de très rares exceptions.

Voici deux observations typiques de l'utilisation de cette nouvelle substance.

Première observation :

Une femme de 82 ans est atteinte de cécité totale de l'œil droit depuis huit jours. Le fond de l'œil présente une thrombose de la veine centrale typique : œdème papillaire turgescant, veines dilatées et boudinées, artérioles pâles et cuivrées, hémorragies striées et en nappes élaboussant tout le pôle postérieur et deux exsudats parapapillaires. Le collyre à la *phospholine iodide* (0,125 pour cent) est prescrit à la dose suivante : une goutte par jour durant la première semaine, et une goutte aux deux jours par la suite. On donne la rutine avec vitamine C par voie buccale à la dose habituelle. Cinq jours plus tard, on constate une régression globale de l'œdème papillaire et de la turgescence veineuse. Après quinze jours, tout l'œdème papillaire est disparu, sauf pour le segment temporal du nerf optique, impliquant le faisceau papillomaculaire. La patiente perçoit mieux les doigts. Après vingt et un jours, l'œdème et les hémorragies sont disparus. La patiente voit pour se conduire. Elle n'est revue que quinze jours plus tard. Elle a cessé spontanément toute médication se croyant guérie. Elle nous avoue à notre satisfaction que son œil droit est meilleur que le gauche et lui sert maintenant pour toutes ses activités. Au fond de l'œil, on note une régression totale de la thrombose. La papille est toutefois un peu grisâtre, et de petits exsudats microscopiques forment un dessin en rétinite circonscrite. Trois de ces petits exsudats sont dans la région maculaire et ne semblent pas trop gêner la vision de la patiente.

Deuxième observation :

Une femme de 58 ans, convalescente d'une cholécystectomie, nous consulte avant son départ de l'hôpital. Deux jours plus tôt elle accusait

une chute brutale de la vision de l'œil droit. L'examen du fond de l'œil révèle une thrombose typique de la veine centrale avec œdème papillaire turgescant, hémorragies en nappes et striées tapissant le pôle postérieur ; il n'y a pas d'exsudat. Nous prescrivons la même médication. En raison de son éloignement de la ville, la patiente ne devait revenir que quinze jours plus tard, mais elle ne le fait qu'après trois semaines. Elle se sent presque guérie, mais elle éprouve quelque malaise qui est attribuable au myosis. Au fond de l'œil, on constate une régression totale de l'œdème et des hémorragies. Elle peut lire les plus petits caractères avec ses verres ($V=0,75$ d).

Les thromboses segmentaires provoquées par un blocage à la papille semblent réagir de la même façon que les thromboses de la veine centrale. Toutefois, les thrombophlébites segmentaires, localisées à distance de la papille, ne semblent pas réagir favorablement au traitement.

Mode d'action du médicament :

L'iode est depuis longtemps reconnu comme une substance favorisant la résorption des hémorragies rétiniennes (1). Ici, il est administré sous forme de collyre et non par voie buccale. On peut donc le considérer comme adjuvant, mais non comme principe actif guérissant la thrombose.

Il semble bien que le mode d'action de la *phospholine iodide* en instillation conjonctivale, soit dû dans cette affection, non pas par l'abaissement de la tension oculaire qui, nous le présumons, serait capable de provoquer des hémorragies *a vacuo* plus abondantes, mais plutôt par la diminution de la résistance que rencontre la circulation de retour à la papille (disque optique). Suivant les théories que nous avons décrites antérieurement, la sclérotique est loin d'être une enveloppe inerte telle qu'on le conçoit habituellement, mais elle possède des mouvements de contraction et de relâchement, qui sont responsables des modifications de tonicité et de la réfraction (10, 11 et 12). Dans le glaucome primaire, on remarque au début une exagération de l'hypermétropie, que nous interprétons comme la manifestation d'une hyperhydratation tonique forçant la contraction sclérale (12) et pouvant nous expliquer toute la pathogénie des modifications papillaires du glaucome (11).

La thrombose de la veine centrale de la rétine aurait à sa base un mécanisme identique. La contraction sclérale diminuerait non seulement l'axe antéro-postérieur du globe, donnant l'hypermétropie, mais produirait en même temps une contraction de la papille. L'arbre vasculaire, tout comme les fascicules nerveux, subirait un mouvement de traction vers l'intérieur du nerf optique. Dans le glaucome primaire, la suppléance artériolaire venant de la couche piémérienne se trouve guillotinée, expliquant les déficits fasciculaires du glaucome, l'atrophie optique de Schnabel, etc. (11). Dans la thrombose, la traction de l'arbre artériolaire, nous donne l'aspect connu de l'athéromatose rétractile. Dans ce mouvement la veine centrale est étirée, coincée et étranglée. Mais rappelons, avec Baillart, que l'arrêt de la circulation n'est jamais total (2).

L'administration de la *phospholine iodide* inverserait cette tendance, amenant une myopie évolutive provoquée, tel que nous l'avons déjà décrit (10) dans un travail antérieur.

N'eussent été nos concepts théoriques déjà mentionnés, jamais nous n'aurions songé à l'emploi d'une telle thérapeutique pour cette affection. Son efficacité exceptionnelle nous surprend agréablement.

SUMMARY

The author reports two cases of recent venous thrombosis of the central vein of the retina, which cured completely in a month time, with the topical use of phospholine iodide. An analysis of the mechanism involved is discussed, referring to the author's concepts on hypermetropia, myopia and glaucoma.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABRAHAMSON, I., et ABRAHAMSON, I., Iodo-niocin for hæmorrhages, *Am., J. Ophth.*, **42** : 771, 1956.
2. BAILLART, P., et MAGITOT, A., Manuel d'ophtalmologie, p. 529, *Masson & Cie et G. Doin & Cie*, Paris, 1950.
3. BECKER, B., et GAGE, I., Demecarium bromide and echothiophate iodide in chronic glaucoma, *Arch. Ophthal.*, **63** : 102, 1960.
4. DRANCE, S. M., Phospholone iodide (217 MI) and demecarium bromide in the management of glaucoma, *Am. J. Ophthal.*, **50** : 270, 1960.

5. DRANCE, S. M., et CARR, F., Effects of phospholine iodide (217 MI) on intra-ocular pressure in man, *Am. J. Ophtbal.*, **49** : 470, 1960.
 6. GRAY, L. F., et ROBINSON, J. P., The clinical evaluation of echothiophate (phospholine iodide) in the treatment of glaucoma, *Am. J. Ophtbal.*, **49** : 1162, 1960.
 7. MAMO, J. G., et LEOPOLD, I. H., Evaluation an use of oximes in ophthalmology, *Am. J. Ophtbal.*, **46** : 724, 1958.
 8. PLAMONDON, M., Glaucome primaire. Nouveau concept pathogénique., *Laval méd.*, **25** : 636-660, 1958.
 9. PLAMONDON, M., Physiologie du glaucome primaire, *Laval méd.*, **26** : 12-17, 1958.
 10. PLAMONDON, M., La myopie. Nouveau concept pathogénique. *Laval méd.*, **26** : 155-169, 1958.
 11. PLAMONDON, M., Modifications expérimentales de la réfraction. Hypermétropie, myopie et glaucome, *Laval méd.*, **29** : 200, 1960.
 12. PLAMONDON, M., Réactions oculaires à l'hydratation et à la déshydratation. Myopie, hypermétropie et glaucome, *Laval méd.*, **30** : 45-66, 1960.
-

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

LE DOCTEUR CYRILLE DUBOIS PREMIER MÉDECIN DE CHICOUTIMI *

par

M^{re} Victor TREMBLAY, P.D.

de la Société historique du Saguenay

Tout indique que le premier médecin résidant à Chicoutimi ait été le docteur Cyrille Dubois. Il signait majestueusement « P.-C.-A. Dubois », ce qui signifie en français : Pierre-Cyrille-Adolphe.

Il était originaire de Bécancour et représentait la sixième génération de sa famille au Canada.

Son père, qui s'intitulait « P.-C.-L. », Pierre-Charles-Louis Dubois, mérite de vous être présenté. C'était un beau colosse, aux traits vigoureux et personnels, très habile en tous genres de travaux et fervent de la culture de la terre. Une bonne vieille de Chicoutimi, qui fut sa voisine, a remarqué qu'il « se faisait la barbe à la perfection », ce qui est une bonne note. Marié en premières noces à Marie-Louise Lemarié, qui fut la mère de Cyrille et d'un autre garçon mort jeune, il épousa en secondes noces une Acadienne, Appoline Darois, qui lui donna une famille de onze enfants, dont nous avons trouvé la liste, avec les dates de naissance, dans un cahier de recettes de cuisine et de teintures.

* Travail présenté à la Société canadienne d'Histoire de la médecine, à Québec, le 26 septembre 1960.

Leurs noms peuvent vous intéresser, s'il vous plaisait d'en suggérer aux familles qui manquent d'originalité dans le choix des leurs. Les garçons s'appelaient Agénor, Clovis, Alphonse et Hercule ; les filles : Victoire-Philomène, Céphise, Éloïse, Illide, Célanie, Polymnie et Cléopée.

Le père Dubois amenait cette colonie pittoresque, à part le dernier de la famille, Hercule, né à la Grande-Baie, quand il vint rejoindre son fils médecin au Saguenay, en 1849.

Tout ce monde-là s'établit d'abord dans la région ; quelques-uns ont émigré plus tard, d'autres sont restés fidèles à leur pays d'adoption ; on trouve de leurs descendants au Saguenay, dans l'Estrie, à Québec, Montréal, Ottawa, Fort-William, dans le Massachusetts, le Wisconsin, l'Illinois, le Texas, la Californie et le Mexique.

Mais j'ai promis de parler ici du docteur, le voici :

Pierre-Cyrille-Adolphe Dubois est né à Bécancour le 11 août 1816. Il était l'aîné, et la mort prématurée de son premier frère le fit demeurer le seul de la première femme de son père.

Il fit ses études au Séminaire de Nicolet, où il entra à 11 ans, en 1827, pour en sortir en 1832, donc à 16 ans. L'école de médecine Victoria, à Montréal, n'exigeait que le cours d'humanités (sans le complément des classes de philosophie) ; le jeune Dubois eut quand même le temps de parfaire ses études avant d'y entrer, mais je ne sais pas encore à quel endroit ni comment. Dans une liste des licenciés des Bureaux médicaux du Canada-Est il est placé à la date du 22 mars 1844, avec Nérée-Hercule Désilets. A cette date il avait 28 ans.

Il pratiqua pendant quelques mois à Québec. On le trouve à la Grande-Baie au début de février 1846. Le 10 novembre de cette même année il présidait à l'élection des premiers conseillers du canton Bagot (*Le Canadien*, 18 novembre 1846). Quelques semaines plus tard il était à Chicoutimi ; le 9 janvier 1847 il y était parrain d'une petite métisse montagnaise ; cette mention de lui dans les registres d'état civil est le premier indice de sa présence à Chicoutimi et nous sommes sûrs qu'aucun médecin n'y a résidé avant cette date.

Il demeurait alors près de la résidence de Peter McLeod, le fondateur de Chicoutimi, à la Rivière-du-Moulin. Vers 1850 il se construisit

une maison dans la partie ouest du village en formation, qui disparut une centaine d'années plus tard, soit en 1951.

Le 12 août 1851, à 35 ans, il épousait Constance-Adèle Chaperon, originaire de La-Malbaie, sœur du notaire John Chaperon, alors établi à Chicoutimi.

Le docteur n'avait pas attendu la fondation de son foyer pour devenir saguenéen. Il avait acquis une terre tout près de l'église de Saint-Alexis de Grande-Baie et y avait installé son vieux père, qu'il avait attiré au Saguenay avec sa famille. C'est là que naquit, en 1849, le dernier de ses demi-frères. Hercule. Et le docteur avait acquis pour lui-même un véritable domaine dans le canton Tremblay, du côté nord de la rivière Saguenay : sept cents acres d'un seul bloc en marge de la rivière Valin, qui lui procurait l'avantage d'une voie de circulation et celui d'une chute magnifique pour l'installation d'un moulin. Son plan était d'en faire une ferme modèle pour convaincre par l'exemple du succès les colons trop craintifs ou trop désintéressés. Nous avons trouvé des contrats révélateurs sur son activité à hâter la mise en valeur de cette ferme. Ainsi, en 1849 il engageait des hommes pour faire défricher 26 arpents durant la saison ; l'année suivante, un contrat semblable pour 40 arpents à mettre prêts à recevoir la semence. Bien qu'appartenant aujourd'hui à trois propriétaires différents, cet ancien domaine s'appelle encore « La Ferme ». De même, un lac situé à peu de distance de là s'appelle toujours « le lac du Docteur ».

Sur le chantier professionnel, le docteur Dubois paraît s'être montré homme de devoir, appliqué à pousser ses connaissances médicales et consciencieux dans la pratique. « Homme de grands talents », selon un témoignage digne de foi, il « exerça sa profession avec un dévouement sans bornes, à l'admiration de ses patients, et il était d'une charité sans pareille ». N'ayant rien de ses livres de comptes, nous n'avons pas pu suivre le détail de ses services ; nous n'en connaissons que ce que nous avons pu recueillir par la tradition et par des mentions accidentelles dans les journaux de Québec. Il n'y en avait pas de publié à Chicoutimi à cette époque.

Nous savons qu'il est venu à Québec faire un stage d'étude, amenant avec lui sa famille — il avait alors un enfant —, son jeune demi-frère, Hercule, dont il avait pris charge, et les vieux parents. L'Uni-

versité Laval venait d'être fondée (sa charte est du 8 décembre 1852), mais elle n'avait pas commencé à donner des cours. Le parchemin du docteur Pierre-Cyrille-Adolphe Dubois, obtenu après ce « second noviciat » est émis par le Collège des médecins et chirurgiens du Bas-Canada et signé par les docteurs Morrin, Holmes, David, Blanchet et Bardy ; il est daté du 13 juillet 1853.

Un fait curieux est qu'en 1856, au mois de mars, le baptême de son troisième enfant eut lieu à La-Malbaie et le registre mentionne que les parents sont « de cette paroisse ». Ce détail indiquerait une résidence temporaire à La-Malbaie. La naissance de l'enfant n'implique pas cette conclusion, car la mère pouvait bien être venue passer quelque temps chez ses parents en cette circonstance, mais l'expression du registre, si elle n'est pas l'effet d'une distraction du curé due à l'habitude, poserait un problème que nous ne pourrions pas résoudre en fonction des renseignements que la tradition nous a transmis.

« Il n'est pas facile aujourd'hui de se faire une idée exacte de ce qu'était la pratique de la médecine dans la région du Saguenay à cette époque où la colonisation était à ses débuts et dispersait les audacieux pionniers à toutes les distances, jusqu'au lac Saint-Jean, où les travaux des chantiers en forêt, des moulins à scie primitifs, de la manipulation du bois à bras d'homme et du chargement des navires multipliaient les accidents, où l'absence de confort et d'hygiène due à l'installation souvent rudimentaire des travailleurs et des familles et à l'alimentation non moins rudimentaire donnaient toutes les chances à la maladie, surtout en temps d'épidémie. Seul médecin pour une population de six à sept mille personnes en de telles conditions, il fallait être « bâti de fer », comme on dit encore chez nous, savoir dormir en berlot et en charrette ou ne pas dormir, « manger de la misère » autant que de la nourriture, et ne pas compter la peine ni la paye. Dubois était de taille, physiquement et moralement, à supporter ce régime ; il l'a fait ».

Dans le domaine de ses capacités médicales, nous connaissons positivement deux cas qui ont été regardés comme des exploits et à ce titre ont échappé à l'oubli.

Un jeune homme de seize ans avait eu un bras emporté de la façon la plus brutale. Un bout de câble s'était enroulé à la fois à son poignet

et à une poulie tournante ; son bras avait été arraché du corps avec tout ce qui avait voulu suivre. En fait une partie du côté avait été arraché jusqu'à la ceinture ; les côtes étaient à nu et on voyait battre le cœur. On devine la perte de sang. Nous ne savons pas par quels procédés le docteur Dubois a soigné cette terrible blessure, mais nous savons qu'il a sauvé le blessé, qui est devenu robuste et plein de santé, s'est marié et a élevé une famille nombreuse et vigoureuse. Ce manchot, François Morissette, connu et estimé de tout le monde, a fait une carrière normale et vécu jusqu'à 90 ans et 6 mois.

L'autre cas est particulièrement intéressant. Nous l'avons appris par une tradition de la famille ; nous en avons ensuite trouvé un rapport circonstancié dans le journal *Le Canadien* à la date du 13 novembre 1857. Voici le texte de cette relation.

« *Opération heureuse.* — Nous conversions un de ces jours derniers avec un brave habitant de Chicoutimi du nom de Joseph Chamberland, lorsque la conversation tomba sur le sujet d'une opération heureuse faite le 3 août écoulé par M. le Dr Dubois du même lieu, et à laquelle assistait notre interlocuteur. Voici les faits tels qu'ils nous ont été racontés alors, et qu'un de nos amis nous a depuis assuré être très positifs, d'après une lettre qu'on lui a adressée de cette localité dans le même temps à peu près.

« Un nommé Charles Simard, de l'endroit, âgé de 50 ans, souffrait horriblement de la pierre depuis de longues années. Bien souvent on lui avait conseillé de se la faire extraire, mais l'infortuné, soit crainte de la non-réussite d'une opération ou soit qu'il ne se crût pas assez fort pour endurer les douleurs que nécessiterait une telle alternative, retarda jusqu'au 3 août dernier la ferme résolution qu'il prit alors.

« Ce jour-là il se rendit chez le docteur Dubois et le pria de procéder à l'opération. Assisté seulement de M. Chamberland et avec des instruments bien peu propres, puisqu'ils avaient été confectionnés chez un forgeron de l'endroit, M. le docteur Dubois, après un travail qui dura deux heures et trois quarts, est parvenu à extraire de la vessie du malheureux Simard une pierre mesurant sept pouces sur sa plus petite circonférence, onze pouces sur la plus grande, et du poids de onze onces et demie.

« Durant tout le temps de l'opération, nous assure-t-on, le patient n'a pas jeté un seul cri de plainte ; au contraire, il encourageait de ses paroles l'habile médecin à continuer avec hardiesse son pénible travail. M. Simard est aujourd'hui en parfaite santé et, de courbé qu'il était, il marche maintenant aussi droit qu'avant d'avoir été affligé de cette terrible maladie et peut vaquer avec aisance à ses occupations.

« Cette opération fait beaucoup d'honneur à notre ami M. le docteur Dubois, et il nous semble qu'on aurait dû avant ce jour rendre public un fait de cette nature. »

Le neveu du docteur Dubois dit, en plus, que le médecin brisa un outil et dut suspendre l'opération pour courir à la forge le faire réparer. Il ajoute ces détails intéressants : « La pierre extraite, qui était de dimensions phénoménales, comme on n'en avait pas encore vu à date, fut envoyée au musée de l'école de médecine de Laval, à titre de spécimen rare. Mon oncle poussa le dévouement jusqu'à garder chez lui son patient pour être sûr de sa guérison ».

En d'autres domaines, le docteur Cyrille Dubois donne des preuves d'une personnalité remarquable, qui ne s'explique pas uniquement par le fait que les professionnels, en raison de leur situation d'exception à cette époque, pouvaient jouir d'un prestige facile.

Un fait assez singulier, presque cocasse, est révélateur sur ce point. Une lettre de l'agent de la Compagnie de la Baie-d'Hudson à ses chefs nous apprend qu'à l'automne de 1856 — serait-ce à son retour de La Malbaie ? — le docteur Dubois s'est installé sans autorisation dans une maison de l'honorable Compagnie à Chicoutimi, maison alors inoccupée ; à quoi le *Chief Factor* répond qu'il n'approuve pas cette façon d'agir mais que ça ne serait pas convenable de jeter dehors le médecin et sa famille en pareille saison (la lettre est du 16 février) et qu'il vaut mieux attendre à la saison d'été pour récupérer la maison. Nous n'en savons pas assez long sur les circonstances de l'incident pour porter jugement sur son mérite, mais nous pouvons observer qu'il fait voir que le docteur avait du tempérament.

Il a joué sûrement de l'estime et de la confiance. Il était membre de la Société d'agriculture du comté de Saguenay apparemment depuis sa fondation, en 1854 ; il en fut élu président à deux reprises, en 1858 et en 1859.

Le 21 mars 1858 il participait à la fondation de l'Institut des artisans et de l'association de bibliothèque de Chicoutimi et en devenait un directeur.

On le trouve membre de la Commission scolaire, dont il fut élu président en 1858 et en 1859, et aussi membre du Conseil municipal, où il agit comme maire suppléant *pro tempore* en juillet 1860.

Il s'est aussi occupé activement de la politique ; ce serait même la raison de son départ de Chicoutimi, car il était un irréductible adversaire des puissants de l'époque.

Notre ami le docteur Sylvio Leblond a relaté, il y a cinq ans, dans les *Échos du Rocher* un épisode de cette page de son histoire d'après les échos transmis par le journal *Le Canadien*. Il s'agissait de rétablir la vérité sur ce qui s'était passé à Chicoutimi au cours de la campagne électorale de 1855, alors que le docteur Dubois avait soutenu publiquement un des candidats, le notaire John Kane. La polémique s'étendit sur quatre numéros du journal. C'est la première et la seule intervention de ce genre que Dubois s'est permise.

Deux ans plus tard, après avoir appuyé une résolution de protestation contre l'absence de mention du territoire du Saguenay dans le discours d'ouverture de la session parlementaire alors qu'il y était largement question de celui du Saint-Maurice, le docteur adressait aux journaux, sous le titre « Quelques remarques sur le rapport du Commissaire des terres de la Couronne », un bref mais vigoureux mémoire à la défense des ressources du Saguenay et de la nécessité de les développer.

En 1858, le 16 mars, il adressait au journal *Le Canadien* le texte d'une requête demandant l'érection du comté de Chicoutimi en district judiciaire, et il l'appuyait par une lettre qu'il terminait par ce petit coup de griffe caractéristique : « Le comté s'attend que son député, malgré qu'il ait dit, en propres termes, à sa dernière élection, qu'il préférerait voir la cour à quatre cents lieues, fera tout en son pouvoir pour assurer le succès de notre pétition. C'est de nécessité absolue pour lui, s'il ne veut pas perdre toute sa popularité dans le comté. »

Le docteur Cyrille Dubois quitta Chicoutimi en 1866. Il amenait avec lui ses vieux parents, qui revinrent au Saguenay quand il partit

pour les États-Unis. En 1868 on le trouve à Arthabaska, plus précisément à Sainte-Victoire (aujourd'hui Victoriaville), où il fait baptiser son huitième enfant. Pendant son séjour à cet endroit son fils aîné Ernest, qui n'avait que seize ans, s'enrôlait dans le septième contingent des zouaves pontificaux.

C'est par un de ses petits-fils, Robert Floyd, de Chicago, dont la mère était née à Chicoutimi en 1852, que j'ai pu obtenir quelques maigres détails sur la fin de la carrière du docteur Dubois. Il était à Bay-City, Michigan, en 1872, et il était aveugle. Sa cécité aurait été produite par deux accidents survenus avant son départ du Canada, peut-être à Trois-Rivières, où certains souvenirs recueillis d'une de ses filles feraient supposer qu'il a demeuré quelque temps. En épandant de la terre, il en reçut un jet dans un œil et en perdit la vue ; l'autre œil fut blessé par un éclat de bois qui y fut projeté par la hache en débitant du bois de chauffage. Il était à Bay-City quand sa fille Léonide a épousé Floyd, le 8 octobre 1872.

L'année suivante la famille Dubois se transporta à Groesbeck, Texas, où le docteur finit ses jours. Nous ne savons rien du lieu et de la date de la mort de sa femme.

J'ai pu retracer plusieurs de ses enfants et j'ai correspondu avec une de ses petites-filles qui demeurait à Mexico. Son fils Ernest est venu plus d'une fois à Chicoutimi ; il avait deux filles jumelles qui ont étudié chez les Ursulines à Québec et sont venues trois années de suite passer une partie de leurs vacances à Chicoutimi, en 1905, 1906, et 1907. Famille totalement dispersée.

Sans le travail patient d'un chercheur bénévole, qui y a mis une attention de 22 ans, et qui ne prétend pas avoir fini, le souvenir du docteur Cyrille Dubois, premier médecin de Chicoutimi, serait perdu comme sa trace. Nous n'avons pas même pu trouver jusqu'à présent sa photographie, bien que nous ayons celles de son père et de tous les autres membres de sa famille.

Il nous reste de lui deux témoins : le caillou qu'il a extrait du sous-sol de Charles Simard, s'il est encore au musée de l'Université, et son davier, que j'ai reçu samedi d'une de ses nièces.

MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES

L'ÉRYTHROBLASTOSE FŒTALE ABO *

par

Jean-Louis BEAUDRY

chef du Service d'obstétrique de l'Hôpital Sainte-Marie, Trois-Rivières

En dépit du fait que la découverte des antigènes A et B et la classification des groupes sanguins remontent au début du siècle, il est logique que l'on ait résolu le problème de l'érythroblastose Rh avant celui de la maladie hémolytique ABO. Les manifestations graves de l'érythroblastose, à savoir l'anémie grave, l'ictère grave, l'hydrops et la mort fœtale *in utero*, étant dix fois plus fréquentes avec le facteur Rh, ce sont ces formes qui attirèrent d'abord l'attention des cliniciens et vers lesquelles les chercheurs orientèrent leurs travaux.

De plus, comme la pathogénie de la maladie hémolytique ABO présente un problème plus complexe que celle de l'érythroblastose Rh, nous n'avons guère pu, avant aujourd'hui, prendre connaissance d'une théorie satisfaisante.

* Reçu pour publication le 7 décembre 1960.

L'étude de l'érythroblastose ABO présente un aspect différent de celle de l'érythroblastose Rh. Nous ne pourrions donc, comme nous avons eu l'avantage de le faire pour le facteur Rh, baser notre travail sur de nombreux cas cliniques. L'érythroblastose ABO était encore inconnue en 1944 et ce n'est seulement que depuis 1954 que les chercheurs ont réussi, par une succession d'observations minutieuses, à établir les différents chaînons qui ont permis l'élaboration de la théorie de Wiener sur la pathogénie de l'érythroblastose ABO.

Historique :

Vers 1925, Hirszfeld et Zborowsky, deux cliniciens, publièrent un travail où ils déclaraient constater des anomalies chez les enfants nés de parents de sang incompatible, c'est-à-dire de groupes sanguins différents. Ces auteurs parlaient sûrement du facteur ABO, le facteur Rh étant alors insoupçonné.

Mais en 1940, lorsque Landsteiner et Wiener identifièrent le facteur Rh, on comprend que l'on crut avoir par ce facteur l'explication de toutes les manifestations hémolytiques. L'antigène Rh éclipait les antigènes A et B et devait distraire pour un temps l'attention des pathologistes.

Cependant, quelques années plus tard, on constatait chez des sujets où l'on ne pouvait mettre en cause le facteur Rh, de nouvelles manifestations cliniques que l'on sait aujourd'hui être des formes d'érythroblastose ABO.

En 1944, Halbrecht décrit l'ictère précoce. Les bébés atteints font un ictère ressemblant à l'ictère physiologique, mais se manifestant plus tôt, soit dans les 24 à 36 heures qui suivent la naissance. L'ictère s'accompagne habituellement d'une légère anémie. Cependant, les troubles disparaissent presque invariablement de façon spontanée.

Halbrecht découvre ainsi 60 cas. Or, dans 57 de ces cas, soit 95 pour cent, il s'aperçoit qu'il s'agit de grossesses hétérospecifices, c'est-à-dire que les globules rouges du bébé renferment des antigènes A ou B incompatibles avec le plasma de la mère. L'étude de 2 000 cas de grossesses normales où l'on ne trouva qu'une incidence de 26,5 pour cent de grossesses hétérospecifices, jeta un doute sérieux sur le

rapport entre l'ictère précoce¹ et l'incompatibilité ABO. Toutefois, les cas d'Halbrecht étaient bien de légers cas d'érythroblastose dus au facteur ABO.

En 1944 et 1945, Kelsall, en Australie, Aubert et ses collaborateurs, en Angleterre, et Polayes, aux États-Unis, rapportent des cas graves d'érythroblastose ABO, se comparant à tout point de vue aux cas d'érythroblastose Rh.

Polayes et Wiener firent alors le dosage des anticorps A et B dans le sérum des mères dont les enfants souffraient d'érythroblastose : ils découvrirent des titrages nettement plus élevés que dans les cas de grossesses hétérospécifiques où les bébés naissaient indemnes.

En 1948, Grumbach et Gasser décrivent une dernière forme d'érythroblastose où le principal symptôme consiste en une anémie progressive.

En 1954, Zuelzer et Kaplan confirment, à l'aide d'épreuves de laboratoire, l'anémie progressive décrite par Grumbach et Gasser. Plus récemment, en 1957, Copeland et ses collaborateurs confirment l'ictère précoce d'Halbrecht ; en 1958, Hubinont et ses collaborateurs décrivent la maladie hémolytique latente et, enfin, en 1960, Wiener et ses collaborateurs établissent une théorie pathogénique de l'érythroblastose ABO.

L'analyse des travaux de Copeland, de Hubinont et de Wiener nous permettra de mieux comprendre l'érythroblastose ABO.

L'incompatibilité ABO :

En vue de pouvoir mieux comprendre et apprécier la théorie de Wiener sur la pathogénie de l'érythroblastose ABO, il est bon, croyons-nous, de faire la somme de nos connaissances actuelles sur ce sujet. A cette fin, résumons brièvement un article de Copeland et de ses associés (1), de l'université Columbus, qui représente bien l'ensemble des connaissances que le médecin praticien pouvait alors avoir sur ce sujet.

On appelle grossesse homosécifique la grossesse où le sang de l'enfant est de groupe identique à celui de sa mère. Par contre les

1. Pour éviter toute confusion au cours de ce travail, nous voulons établir une distinction bien nette entre l'ictère précoce, entité pathologique bénigne décrite par Halbrecht, et le symptôme, dit ictère précoce, rencontré au cours des manifestations graves d'érythroblastose. Dans les pages qui suivent, nous appellerons ictère précoce, la maladie d'Halbrecht, et ictère grave, le symptôme d'ictère précoce témoin des manifestations graves.

grossesses au cours desquelles le groupe sanguin de l'enfant est différent de celui de sa mère sont dites hétérosécifiques.

La grossesse hétérosécifique se rencontre dans 20 pour cent de toutes les grossesses. Dans chacune de ces grossesses, l'enfant est porteur de l'antigène A ou B hérité de son père et non existant chez sa mère et, de ce fait, le plasma de la mère possède l'anticorps correspondant capable de réagir contre l'antigène des globules rouges de l'enfant.

Quel est donc le mécanisme de l'incompatibilité ABO ?

Il ressemble à celui de l'iso-immunisation Rh, sauf en un point. Prenons comme exemple une mère de groupe sanguin O avec Rh-positif enceinte d'un enfant de groupe sanguin A avec Rh-positif. Il ne peut être question ici du facteur Rh. L'antigène fœtal A, hérité du père, franchit la barrière placentaire, pénètre dans la circulation maternelle et y provoque une augmentation des anticorps A préexistants. Ces anticorps A à leur tour, passent en sens inverse la barrière placentaire pour atteindre les globules rouges de l'enfant. La seule différence notable au sujet de l'incompatibilité ABO, c'est que la mère possède avant même d'être sensibilisée des anticorps susceptibles de réagir en présence des globules rouges de l'enfant. Cela est d'importance, parce que nous y trouvons l'explication des manifestations hémolytiques survenant chez des premier-nés, ce qui ne se rencontre pas avec le facteur Rh, à moins que la mère ait été sensibilisée antérieurement par hétérohémothérapie.

Comment expliquer alors, que l'érythroblastose, certainement toujours trop fréquente, ne survienne tout de même que dans un faible pourcentage des grossesses hétérosécifiques ? C'est une question à laquelle nous pourrions répondre grâce à la théorie de Wiener.

En parlant d'iso-immunisation, Copeland se sert d'une notion qui, peut-être, nous est moins familière. L'immunisation de la mère est activée par le passage anormal à travers le placenta dans la circulation maternelle, soit de globules rouges fœtaux, soit encore, chez 80 pour cent des sujets, dits sécréteurs, de substances solubles de même spécificité existant dans les produits de sécrétion et autres humeurs de l'enfant. L'auteur discute de l'influence des enfants dits sécréteurs sur l'iso-

immunisation maternelle. Ajoutons cette question à la précédente pour en trouver l'explication dans la théorie de Wiener.

Nous touchons maintenant à la partie la plus intéressante du travail de Copeland. L'auteur communique ses statistiques, lesquelles permettent une analyse facile du caractère léger ou grave que peut prendre l'érythroblastose ABO.

Sur 8 914 naissances d'enfants vivants nés de mères Rh-positives, l'auteur trouve 26 cas d'érythroblastose, soit une incidence de un cas sur 344 accouchements.

Au point de vue du groupe sanguin, il trouve que le groupe sanguin maternel est O dans 100 pour cent des cas et que le groupe sanguin des enfants atteints est A dans 69 pour cent des cas et B dans 31 pour cent des cas.

Dans tous les cas, le test de Coombs a été négatif ou très faiblement positif.

Caractère des manifestations hémolytiques :

On distingue très nettement (tableau I) des cas légers (14 cas) et des cas graves (12 cas).

TABLEAU I

Gravité des cas d'érythroblastose ABO, d'après Copeland

CAS LÉGERS (14 cas) :

- a) 6 enfants quittent l'hôpital avec leur mère sans traitement ;
- b) 8 enfants quittent l'hôpital après une observation prolongée, mais sans traitement.

CAS GRAVES (12 cas) :

- a) 2 enfants ont eu de simples transfusions de sang O, Rh-négatif ;
 - b) 7 enfants ont eu une exsanguino-transfusion ;
 - c) 3 enfants ont eu deux exsanguino-transfusions.
-

Nous avons présenté ce tableau uniquement parce qu'il illustre, de façon frappante, les deux ordres de manifestations cliniques dues à l'érythroblastose ABO. Nous y reconnaissons très bien les cas d'ictère précoce qu'Halbrecht a décrits en 1944, et dont il assurait la guérison

spontanée. Ce sont les 14 cas où les enfants quittent l'hôpital guéris sans avoir eu de traitement. Nous y voyons aussi les cas graves que Polayes a trouvés comparables aux cas d'érythroblastose Rh.

Il ne faut pas attacher d'importance à l'incidence des manifestations de forme légère en comparaison des troubles de forme grave. Nous comprendrons pourquoi en prenant maintenant connaissance d'une publication de Hubinont et de ses associés (2), de l'université libre de Bruxelles. Ce travail fut initialement présenté au XI^e congrès annuel de l'Association américaine des Banques de sang, en novembre 1958.

Il importe ici de signaler l'importance qu'attache Hubinont à un test de laboratoire qu'il a pratiqué tout au long de son travail. Après un élogieux témoignage à Coombs, Mourant et Race pour l'introduction de leur test, il présente un test de Coombs modifié, tel que suggéré par Rosenfield, de New-York, en 1953. Ce test de Coombs modifié serait spécifique de l'érythroblastose ABO. Il est vrai que la maladie hémolytique ABO passait pour une rareté avant cet instrument de travail. L'auteur prétend obtenir 100 pour cent de résultats satisfaisants, c'est-à-dire toujours réussir à mettre en évidence des anticorps A ou B dans le cas de réaction positive, et jamais dans le cas contraire. Il a contrôlé le test de Coombs modifié par un autre dit *Elution Test* d'une technique trop élaborée pour être pratique, mais qui donne des résultats dix fois plus précis. Dans tous les cas, les résultats auraient été similaires bien qu'à des degrés différents. Hubinont regrette, au moment où il présente son travail, d'être seul avec Rosenfield et deux Canadiens, Dunn, de Vancouver, et Chown, de Winnipeg, à confirmer la valeur du test de Coombs modifié.

Hubinont met ensuite en lumière une forme de maladie hémolytique presque totalement ignorée du praticien. Celle-ci n'en n'est pas moins sa forme la plus fréquente et constitue en soi une entité dangereuse parce que susceptible de conduire sournoisement vers le kernictère et ses conséquences déplorables. Il nomme cette manifestation : maladie hémolytique latente. Cette désignation se justifie du fait qu'au cours des premiers jours, la maladie ne donne aucun signe clinique apparent. Il s'agit à ce stage d'une découverte de laboratoire. Les enfants atteints ont un test de Coombs modifié positif ; ils présentent aussi une des-

truction de globules rouges légèrement au-dessus de la normale (on en a la preuve par une diminution des hématoctites en même temps qu'une augmentation des réticulocytes, phénomène de remplacement érythrocytaire activé). Le dosage de la bilirubine individuelle perd de son importance du fait que la destruction est trop lente. On note cependant une légère augmentation du taux de la bilirubine en comparaison avec les dosages effectués chez des enfants nés à la suite de grossesses hétérospécifiques.

Si Copeland avait tenu compte de la maladie hémolytique latente, la plus fréquente des manifestations d'érythroblastose, il n'aurait pas présenté une incidence à peu près égale entre les formes légères et les formes graves de l'érythroblastose ABO.

Voici le résultat des recherches de Hubinont et de ses associés au sujet de la maladie hémolytique latente et de l'érythroblastose grave. Ces auteurs ne font aucune mention de l'ictère précoce.

Sur 549 cas de grossesses non sélectionnées, ils trouvent 39 cas de maladie hémolytique latente, soit 7,11 pour cent et quatre cas d'érythroblastose grave, soit 0,73 pour cent. Quant aux groupes sanguins impliqués, on trouve 35 cas (6,38 pour cent) où la mère est du groupe O et l'enfant du groupe A et quatre cas (0,73 pour cent) où la mère est du groupe O et l'enfant du groupe B.

L'incidence de 0,73 pour cent d'érythroblastose grave constitue un pourcentage très élevé, possible dans une courte série.

Le travail de Hubinont met aussi un autre point important en relief : les enfants de groupe A atteints d'érythroblastose ABO, sont presque tous du sous-groupe A₁ (tableau II).

Étude comparative des incidences d'érythroblastose Rh et ABO :

Hubinont présente ensuite un tableau des plus intéressants comme étude comparative des incidences d'érythroblastose Rh et ABO (tableau III).

Le Caucase est une région située au sud de la Russie, où l'incidence des manifestations d'érythroblastose est particulièrement élevée. Cependant le pourcentage des incompatibilités ABO et Rh est exactement le même que partout ailleurs.

TABLEAU II

Étude des groupes sanguins dans l'érythroblastose ABO, selon Hubinont

GROUPES SANGUINS		MALADIE HÉMOLYTIQUE LATENTE	GROSSESSE HÉTÉROSPECIFIQUE NORMALE	TOTAL
Mère	Enfant			
O	A ₁	26	14	40
O	A ₁ *	4	3	7
O	A ₂	4	22	26
O	A†	1	5	6
O + A		35	44	79
O + B		4	19	23
TOTAL.....		39	63	102

* Faible réaction anti-A₁.

† Sous-groupe non déterminé. Le sous-groupe impossible à déterminer à la naissance, n'a pu être refait par la suite vu l'absence des enfants.

Pour les formes graves, nous remarquons une incidence dix fois moindre avec le facteur ABO.

Quant à l'ictère précoce de Halbrecht, l'incidence varie entre 0,7 et 2,7 avec le facteur ABO ; cette forme n'existe pratiquement pas avec le facteur Rh.

TABLEAU III

Incidence des formes d'érythroblastose ABO et Rh, pour cent grossesses non sélectionnées

	ABO (en pourcentage)	Rh (en pourcentage)
Incompatibilité probable (population du Caucase)	20	12
Érythroblastose classique*	0,025 - 0,055	0,25 - 0,50
Ictère précoce	0,70 - 2,70	?
Maladie hémolytique latente	7,0	0,05
Kernictère dans les cas non traités	0,1 - 0,4	0,2

* Ce groupe comprend l'anémie grave, l'ictère grave, l'hydrops ou la mort fœtale.

La maladie hémolytique latente est la plus fréquente des manifestations d'érythroblastose ABO ; elle ne représente cependant que le dixième des manifestations hémolytiques Rh.

Pour ce qui est du sort des enfants atteints non traités, il est lié aux conséquences du kernictère avec la même incidence, que l'origine soit ABO ou Rh.

L'incompatibilité ABO, déclare Hubinont, est plus dangereuse que l'incompatibilité Rh parce qu'elle est sous-estimée par les médecins praticiens. Il est vrai que nous ne disposons pas actuellement pour l'érythroblastose ABO de tests prénataux d'emploi aussi facile que ceux dont nous disposons pour le facteur Rh.

Exsanguino-transfusions :

Voyons maintenant un tableau (tableau IV) des exsanguino-transfusions pratiquées au département d'assistance publique du *Mount Sinai Hospital*, de New-York (Rosenfield).

TABLEAU IV

*Exsanguino-transfusions pratiquées au Mount Sinai Hospital
de 1955 à 1957 (4 854 accouchements)*

INCOMPATIBILITÉ SÉROLOGIQUE	NOMBRE	FRÉQUENCE
ABO.....	13	0,268 (1/373)
Rh.....	10	0,206 (1/486)
Les deux.....	23	0,474 (1/211)

Il faut noter ici le plus grand nombre d'exsanguino-transfusions pratiquées à la suite de l'érythroblastose d'origine ABO par rapport à l'érythroblastose Rh, en dépit du fait que les manifestations graves sont dix fois moins fréquentes.

Nous nous permettons de souligner ici l'incidence de l'érythroblastose Rh soit 1/486. Cette incidence est bien proche de celle que nous avons mentionnée en traitant de l'érythroblastose Rh, soit 1/450 (Warren B. Jacobs). Nous avons dit en même temps que l'incidence

1/200, donnée par Edith L. Potter, au sujet de l'érythroblastose Rh, nous semblait due à l'absence de différenciation entre l'origine Rh et ABO. L'incidence totale de Rosenfield (1/211) semble confirmer cette assertion.

Communications intéressantes au sujet des anticorps :

Hubinont commence ses commentaires par une déclaration de Levine, à savoir que la situation du facteur Rh est unique, en ce sens que la maladie ne peut exister à moins que la mère ait été sensibilisée par une grossesse antérieure ou par une hétérohémothérapie. Une fois cette sensibilisation acquise par contre, la maladie qui attaque l'enfant Rh positif suit presque inévitablement. Hubinont constate ensuite que dans la grossesse hétérosécifique ABO, l'anticorps, toujours présent dans le sang maternel, ne semble pas affecter l'enfant d'une façon aussi sérieuse et l'affecte relativement peu souvent, si on tient compte du nombre des grossesses hétérosécifiques ABO.

Depuis que Landsteiner a démontré que les anticorps A et B, à l'exception des tous premiers mois de la vie, existent en permanence dans le plasma sans aucune nocivité pour le sujet qui en est porteur, on croit ces anticorps, naturellement présents dans le plasma de la mère, différents des anticorps Rh qui doivent leur origine à une sensibilisation.

C'est pourquoi plusieurs auteurs considèrent que les anticorps résultant d'immunisation constituent une entité distincte, différente des anticorps naturels ou réguliers du groupe O. Aussi ces auteurs cherchent-ils à expliquer l'érythroblastose ABO uniquement par des anticorps résultant d'iso-immunisation.

A cet effet Wiener (3) et Hubinont, en collaboration avec Millet, ont démontré *in vitro* que les anticorps produits à la suite d'une immunisation par des antigènes globulaires A ou B sont plus actifs à la température de l'organisme qu'à une température inférieure, propriété que nous retrouvons avec les anticorps Rh mais non avec les anticorps A ou B naturels ou réguliers.

En résumé, nous avons vu jusqu'ici les diverses formes des manifestations hémolytiques et leur incidence comparée selon les facteurs ABO et Rh.

Retenons :

1. L'incidence dix fois moindre des manifestations graves avec le facteur ABO qu'avec le facteur Rh ;
2. L'incidence dix fois plus forte de la maladie hémolytique latente due au facteur ABO en comparaison avec l'incidence des manifestations graves du facteur Rh ;
3. L'existence de la forme dite ictère précoce avec le facteur ABO et son absence avec le facteur Rh ;
4. L'incidence au moins aussi élevée de complication grave, c'est-à-dire du kernictère, dans l'érythroblastose d'origine ABO. Cette dernière considération doit nous inciter à ne pas sous-estimer l'érythroblastose ABO.

LES GROUPES SANGUINS

Avant d'entreprendre l'analyse du travail de Wiener basé sur l'étude de 51 familles ayant présenté des troubles hémolytiques ABO, il serait bon de rappeler (tableau V) les différents groupes sanguins tels qu'ils se rencontrent dans la population en général.

En ce qui concerne le groupe sanguin, il faut se rappeler d'abord qu'on appelle O le groupe sanguin qui ne contient aucun antigène dans ses globules rouges, mais dont le sérum est porteur des anticorps anti-A et anti-B. A cause de l'absence des antigènes A et B, ce groupe est dit « donneur universel ».

Le groupe A se caractérise par la présence de l'antigène globulaire A et de l'anticorps sérique β .

Le groupe B possède l'antigène B et l'anticorps α .

Le groupe AB renferme les antigènes A et B mais ne possède pas d'anticorps.

A remarquer, la forte incidence des groupes O, soit 43,5 pour cent et A, soit 39,2 pour cent.

En ce qui concerne le phénotype, nous remarquons la différenciation du groupe A en sous-groupe A₁ et A₂. Cette distinction est très importante dans l'étude de l'érythroblastose par suite des réactions diffé-

TABLEAU V
 Classification des groupes sanguins

GROUPE SANGUIN		PHÉNOTYPE		GÉNOTYPE	
Symbole	Pourcentage	Symbole	Pourcentage	Symbole	Pourcentage
O	43,5	O	43,5	O O	43,5
A	39,2	A ₁	31,0	A ₁ O	25,1
				A ₁ A ₂	2,3
				A ₁ A ₁	3,6
		A ₂	8,2	A ₂ O	7,9
				A ₂ A ₂	0,3
B	12,7	B	12,7	B O	11,9
				B B	0,8
AB	4,5	A ₁ B	3,4	A ₁ B	3,4
		A ₂ B	1,1	A ₂ B	1,1

rentes propres à chacun de ces sous-groupes. Nous en aurons l'explication plus loin.

Quant au génotype nous avons ici l'image parfaite de la combinaison des groupes sanguins du père et de la mère. Pour une raison que nous prouverons plus loin, le sous-groupe A₂ ne se rencontre qu'exceptionnellement au cours des manifestations d'érythroblastose. Si nous additionnons l'incidence des combinaisons de groupes différents où n'entre pas le sous-groupe A₂, nous trouvons A₁O (25,1 pour cent) BO (11,9 pour cent) et A₁B (3,4 pour cent) soit 40,4 pour cent d'incidence de combinaisons hétérospécifiques. Si on se rappelle que l'érythroblastose est possible seulement quand c'est la mère qui est de groupe O dans les combinaisons A₁O et BO, l'incidence se trouve diminuée de moitié. Nous restons alors avec une incidence d'environ 20 pour cent d'incompatibilité ABO. C'est exactement l'incidence donnée par Copeland dans son travail. Heureusement tous ces cas ne donneront pas naissance à des enfants atteints d'érythroblastose.

THÉORIE PATHOGÉNIQUE DE L'ÉRYTHROBLASTOSE ABO

Nous empruntons d'abord à Wiener (3) les résultats d'une étude portant sur 51 familles ayant présenté des troubles hémolytique d'origine ABO (tableau VI). Ces familles ont été choisies soit parce qu'elles avaient un enfant atteint d'érythroblastose au temps, où se poursuivait ce travail, soit parce qu'elles attendaient un bébé à la suite d'un enfant ayant souffert d'érythroblastose antérieurement. Il est entendu que les facteurs Rh, M, N et Kell furent éliminés au cours de cette étude.

TABLEAU VI

Classement ABO des parents et des enfants de 51 familles ayant eu des enfants atteints d'érythroblastose ABO (d'après Wiener)

SOURCE DU SANG	DISTRIBUTION DES DIFFÉRENTS GROUPES							Total
	O	A ₁	A ₂	A	B	A ₁ B	A ₂ B	
A — Les mères	50	0	0	—	1	0	0	51
(Population en général)	43,5	31	8,2	—	12,7	3,4	1,1	99,9
B — Les pères	0	32	1	—	12	4	1	50
C — Les bébés :								
1. Bébé ictériques	1*	40	1	12	21	0	0	75
2. Bébé non ictériques	22	11	1	—	9	0	0	43
a) Premier cas d'érythroblastose	15	10	1	—	9	0	0	35
b) Deuxième cas d'érythroblastose	7	1	0	—	0	0	0	8

* L'auteur croit qu'il s'agit d'ictère physiologique simple dans ce cas.

A. Chez les mères :

Toutes les mères, sauf une seule du groupe B, sont du groupe O.

Wiener et Unger expliquent cette incidence presque exclusive du groupe O de la façon suivante. A la suite de dosages multipliés des anticorps dans le sang prélevé chez des mères des groupes A, B et O, ils ont obtenu une concentration quatre fois plus élevée dans le sang des mères du groupe O. De plus, ils ont établi un rapport entre la

concentration des anticorps dans le sang maternel et dans le sang du cordon à l'accouchement. Or, dans le sang du cordon des enfants nés de mère O, la concentration était quatre fois plus élevée que dans le sang maternel. On ne trouve pas cette augmentation de concentration dans le sang du cordon des enfants nés de mère appartenant aux groupes A ou B. Il s'ensuit du fait que le sang des mères du groupe O contient quatre fois plus d'anticorps que celui des mères du groupe A ou B et que le dosage du sang du cordon est quatre fois plus élevé que celui du sang maternel, il s'ensuit que les enfants issus d'une mère appartenant au groupe O reçoivent 16 fois plus d'anticorps.

B. Chez les pères :

Pour faciliter la compréhension du tableau de Wiener, nous y avons ajouté l'incidence des différents groupes sanguins parmi la population en général.

L'absence d'antigène chez les pères de groupe O fait qu'il n'y en a aucun parmi les 51 familles qui ont souffert d'érythroblastose.

Pour ce qui est des autres groupes, à l'exception du sous-groupe A₂, nous retrouvons l'incidence normale.

Pour expliquer la basse incidence du sous-groupe A₂, voici ce que dit Wiener. De façon générale, aussi bien avec le groupe B ou le sous-groupe A₂, la fixation antigène-anticorps s'accomplit moins facilement avec les globules rouges du bébé naissant qu'en présence de globules rouges d'adulte. C'est un peu comme si l'antigène n'était pas complètement constitué à cette époque de la vie, de sorte que les propriétés antigéniques du globule rouge n'ont pas acquis leur pouvoir optimum d'action. Or ce phénomène est davantage marqué chez les bébés appartenant au sous-groupe A₂. Nous comprenons maintenant pourquoi les pères de groupe A₂ mariés à des épouses de groupe O, ne pouvant avoir en conséquence que des bébés O ou A₂, ne sont qu'exceptionnellement en cause dans l'érythroblastose ABO.

C. Chez les bébés :

Au premier coup d'œil on remarque l'absence de bébé AB. Rappelons ici que la transmission des caractères héréditaires se fait par une paire de chromosomes provenant l'un du père et l'autre de la mère. Or

le groupe sanguin paternel AB étant lui-même l'association de deux chromosomes différents, le père ne transmettra qu'un chromosome, soit A, soit B à son enfant. Voilà expliquée l'absence de bébé AB chez les mères de groupe O.

1. *Les bébés ictériques (75 cas)*. Éliminons tout de suite la présence d'un bébé de groupe O. L'auteur lui-même croit à une erreur. On a sans doute confondu un ictère physiologique avec l'ictère hémolytique dans le cas qu'on lui a présenté. Il n'en reste pas moins vrai que 74 bébés de groupe A ou B ont souffert d'érythroblastose ABO. On remarque la faible incidence d'un cas de A₂.

Pour ce qui est des bébés classés A, ce sont des bébés chez qui on n'a pu procéder à une deuxième analyse du sang. En effet le sous-groupe est pratiquement impossible à déterminer au moment de la naissance. L'auteur mentionne toutefois qu'il faut les considérer comme étant probablement du groupe A₁.

Si on additionne ces 12 cas de A₁ probables aux 40 cas classés A₁ nous avons un total de 52 cas de bébés A₁ contre 21 cas de bébés du groupe B. Autrement dit l'incidence des bébés de groupe A est de 71 pour cent et celle des bébés de groupe B, de 29 pour cent. Remarquons que ces chiffres sont sensiblement les mêmes que ceux de Copeland, à savoir, 69 pour cent pour le groupe A et 31 pour cent pour le groupe B.

2. *Les bébés non ictériques (43 cas)*. Comme contraste frappant mais bien compréhensible de ce groupe en comparaison avec celui des bébés ictériques, nous constatons que plus de la moitié des enfants non ictériques sont de groupe O.

Pour ce qui est des bébés A ou B, nous tirerons de précieux renseignements en les subdivisant en deux classes :

- a) Les enfants dont l'érythroblastose est le premier cas de la famille : 20 cas dont un seul A₂ ;
- b) Les enfants dont au moins un frère ou une sœur a déjà été atteint : un seul cas.

L'auteur conclut, à la suite de ce tableau, que pour les parents qui ont déjà eu un enfant atteint d'érythroblastose, la seule chance d'avoir

un enfant qui en soit exempté par la suite est, à de très rares exceptions près, d'avoir un enfant de groupe O.

Pour être complet dans le rapport de l'étude de Wiener, ajoutons qu'il y eut sept mort-nés. Quant aux fausses-couches, elles n'ont pas été plus fréquentes dans ces familles que chez la moyenne de la population.

ÉTUDE PARTICULIÈRE AU SUJET DES « SÉCRÉTEURS » :

Wiener a profité des 51 familles concernées pour faire une étude particulière au sujet des sécréteurs.

Disons, en tout premier lieu, que Levine avait déjà émis l'opinion que seuls les bébés non sécréteurs pourraient être atteints d'érythroblastose. Il escomptait sur la présence des substances antigéniques A et B à l'état de solution dans les produits de sécrétion et les humeurs de l'organisme des bébés sécréteurs, pour fixer les anticorps maternels et inhiber leur action sur les globules rouges du bébé.

Wiener et ses associés ont par la suite trouvé 15 bébés consécutifs sécréteurs atteints d'érythroblastose ABO. Voyons plutôt quel était le statut des sécréteurs chez les parents et les enfants des 51 familles étudiées par Wiener.

TABEAU VII

Distribution des sujets dits sécréteurs dans les familles étudiées par Wiener

	SÉCRÉTEUR	NON SÉCRÉTEUR	INCONNU	TOTAL
Mères.....	31	12	8	51
Pères.....	41	5	5	51
Bébés atteints d'érythroblastose..	51	7	17	75
Bébés normaux :				
Groupe O.....	11	4	6	21
Groupe A ou B.....	23	0	0	23

A. Chez les mères :

L'état sécréteur fut recherché chez 43 des mères de groupe O. On trouva 31 mères sécrétrices et 12 mères non sécrétrices.

Comme ces chiffres correspondent à la proportion habituelle rencontrée dans la population en général, c'est-à-dire 72 pour cent de sécréteurs, on conclut que l'état sécréteur de la mère n'a rien à voir avec la pathogénie de l'érythroblastose.

B. Chez les pères :

Parmi les 46 pères dont on a recherché l'état sécréteur, on n'a que cinq sujets non sécréteurs. Cela est une diminution d'au moins la moitié de l'incidence normale.

C. Chez les bébés :

1. *Atteints d'érythroblastose.* Parmi les 58 bébés où l'état sécréteur fut recherché, sept seulement sont non sécréteurs. Ici encore on ne retrouve que la moitié de l'incidence normale.

2. *Normaux.* Parmi les 38 bébés où l'état sécréteur fut recherché, on a trouvé quatre enfants non sécréteurs parmi les 15 bébés du groupe O, ce qui correspond à l'incidence normale, mais on n'a trouvé aucun sujet non sécréteur parmi les 23 bébés de groupe A ou B.

CONCLUSIONS AU SUJET DE L'ÉTAT SÉCRÉTEUR :

1. On sait aujourd'hui par suite de recherches effectuées chez des donneurs volontaires de groupe O, que les substances antigéniques solubles dans les sécrétions, la salive par exemple, ont un pouvoir antigénique supérieur aux antigènes mêmes des globules rouges. On en conclut qu'une mère de groupe O est moins exposée à une forte immunisation si son fœtus est non sécréteur.

C'est pourquoi dans les familles atteintes d'érythroblastose, on trouve une incidence diminuée des non sécréteurs chez les pères et les enfants. En effet, dans 14 familles où le premier-né d'un couple hétérospécifique ABO est atteint, on a trouvé qu'un seul bébé non sécréteur.

2. Dans le cas de mères du groupe O hautement sensibilisées avant une grossesse en cours, il semble que les bébés non sécréteurs soient plus facilement atteints. Wiener rejoint ici la théorie de Levine que nous avons exposée au début de notre étude sur l'état sécréteur. Levine exagérât en croyant que seuls les bébés non sécréteurs pouvaient être atteints, mais il était dans la bonne voie en les déclarant plus exposés

que les sécréteurs. Quant à nous, nous comprenons pourquoi tous les bébés normaux de groupe A ou B sont sécréteurs. Ces bébés sécréteurs se défendent mieux contre les anticorps maternels, en dépit du fait qu'ils sensibilisent leur mère davantage. En effet dans 19 des 51 familles, on a trouvé un ou plusieurs enfants A ou B normaux avant d'avoir un enfant atteint, et dans tous les cas les enfants normaux étaient sécréteurs. De plus, à quatre reprises dans ces familles, on a trouvé un premier-né A normal sécréteur, suivi d'un bébé atteint non sécréteur.

On peut résumer ces conclusions en deux propositions :

1. Les bébés sécréteurs provoquent une immunisation plus forte chez leur mère, mais se défendent mieux eux-mêmes contre les anticorps maternels ;
2. Les bébés non sécréteurs sont sans défense contre leur mère sensibilisée antérieurement.

Tel est le point sur nos connaissances au sujet des sécréteurs. Wiener reconnaît que son étude ne compte pas un nombre suffisant de cas ; aussi, se propose-t-il de poursuivre ses recherches.

LA THÉORIE PATHOGÉNIQUE

La théorie pathogénique de l'érythroblastose ABO est entièrement basée sur des conceptions particulières au sujet de la formation et de l'action des anticorps. C'est pourquoi nous rappellerons au préalable quelques notions d'immunologie nécessaires à la compréhension des idées de Wiener.

1. La présence des anticorps anti-A et anti-B n'est possible dans le plasma d'une personne qu'en l'absence des antigènes correspondants A ou B dans les globules rouges de cette personne.
2. On divise les anticorps en deux classes selon le degré optimum de température pour la fixation antigène-anticorps. On distingue ainsi les anticorps chauds, c'est-à-dire ceux dont l'action est plus efficace à la température de l'organisme, comme l'anticorps anti-Rh et les anticorps froids, qui agissent mieux à une température inférieure à celle de l'organisme, comme les anticorps dits naturels anti-A et anti-B.

3. Les antigènes A et B et les anticorps anti-A et anti-B n'ont pas la constitution simple, que probablement chacun de nous leur avons concédée jusqu'à maintenant.

Les antigènes A et B renferment l'un et l'autre une substance antigénique, sans doute nouvelle pour nous, mais reconnue par plusieurs chercheurs. Ce nouvel antigène porte le nom d'antigène C. Il s'incorpore dans la constitution même de l'antigène A et de l'antigène B. D'après Wiener, cet antigène C joue un rôle considérable dans l'immunisation.

Quant aux anticorps anti-A et anti-B, chacun d'eux renferme une gamme de substances anticorps de spécificité relative. Autrement dit, les anticorps anti-A ou anti-B ne sont pas constitués exclusivement de substances anticorps anti-A ou anti-B, mais de plusieurs substances anticorps ayant chacune son action élective. Le nom anticorps A ou anticorps B ne se justifie que par la prédominance des substances anticorps A ou B. C'est pourquoi en plus de reconnaître comme première propriété de l'anticorps A sa fixation avant tout et principalement sur l'antigène A, on admet aussi, de façon secondaire bien entendu, la possibilité pour l'anticorps A de se fixer partiellement sur l'antigène B.

Les choses se passent de la même façon pour l'anticorps B.

Le dosage des anticorps :

Même si Wiener reconnaît certains avantages à faire le dosage des anticorps A ou B durant la grossesse, comme il est conseillé de le faire pour le facteur Rh, il attache plus d'importance aux titrages comparés des anticorps A et des anticorps B.

Comme on est en droit de s'y attendre, la concentration des anticorps A est plus élevée chez les mères O porteuses d'enfant A, et la concentration des anticorps B est plus élevée en présence d'un fœtus de groupe B. Cela démontre bien clairement que les substances antigéniques de l'enfant ont stimulé la formation des anticorps maternels. Tout ce qui précède est vrai dans les deux tiers des cas. Dans l'autre tiers des cas cependant, on découvre des concentrations identiques pour les deux anticorps, peu importe que la mère O soit enceinte d'un fœtus A ou B. Wiener explique ces réactions par une immunité d'origine étrangère aux antigènes A ou B du fœtus. C'est pourquoi il nomme cette immunité : hétéro-immunisation.

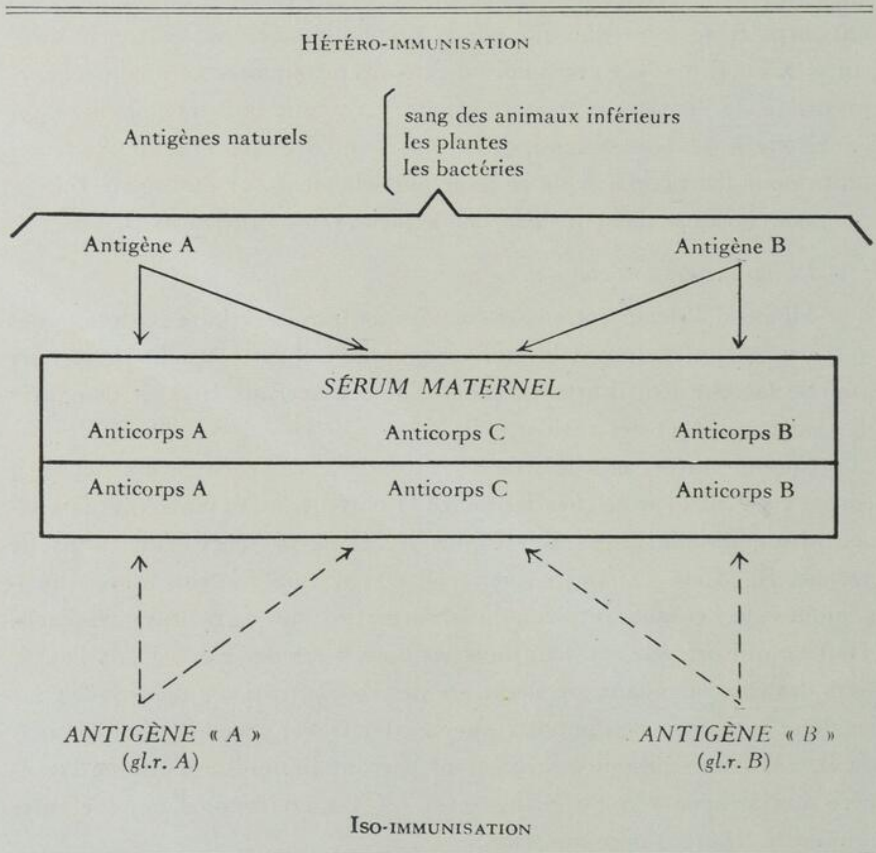
Cette possibilité d'hétéro-immunisation rencontrée avec le facteur ABO a pour conséquence de rendre impossible tout pronostic en vue de l'enfant attendu, du moins jusqu'à ce que le laboratoire dispose d'un moyen pour différencier l'hétéro-immunisation de l'iso-immunisation.

LA FORMATION DES ANTICORPS :

Pour avoir parlé d'hétéro-immunisation, nous nous sommes plongés en pleine théorie de Wiener. Comme premier sujet d'analyse, voyons comment se forment les anticorps au cours de l'hétéro-immunisation et de l'iso-immunisation (tableau VIII).

TABLEAU VIII

Action de l'hétéro-immunisation et de l'iso-immunisation



1. *Hétéro-immunisation :*

Wiener conteste les techniques établies pour différencier les anticorps dits naturels des anticorps d'immunisation chez les mères de groupe O, en vue de prévoir l'érythroblastose chez les bébés. Ces discussions partent d'une mauvaise interprétation, dit-il, parce que tous les anticorps A et B ont leur origine dans l'immunisation. Wiener ne reconnaît pas la présence d'anticorps naturels dans le sérum de la mère, comme il nous fut enseigné. Il soutient que ces anticorps doivent leur existence à une hétéro-immunisation. Voici comment il explique son point de vue. Il rappelle l'énoncé de Landsteiner selon lequel les anticorps sont normalement présents dans le sérum, sauf au cours de la période périnatale et exceptionnellement chez des sujets agammaglobulinémiques. D'après Wiener, l'apparition des anticorps que nous appelons naturels est le résultat d'une immunisation occulte par des substances antigéniques A et B qui se rencontrent un peu partout dans la nature. Il indique la présence de ces substances antigéniques dans le sang des animaux inférieurs, dans les plantes, chez certaines bactéries et des protozoaires. L'immunisation du jeune bébé est inévitable et se produit soit par ingestion, soit par infection. C'est pourquoi on constate tôt dans la vie la présence de ces anticorps que nous avons considérés jusqu'ici comme étant des anticorps naturels.

2. *Iso-immunisation :*

Dans l'iso-immunisation, nous retrouvons exactement le même mécanisme que dans celui de l'immunisation par le facteur Rh. C'est l'antigène globulaire A ou B du fœtus qui franchit la barrière placentaire pour entrer dans la circulation maternelle et y stimuler la formation des anticorps.

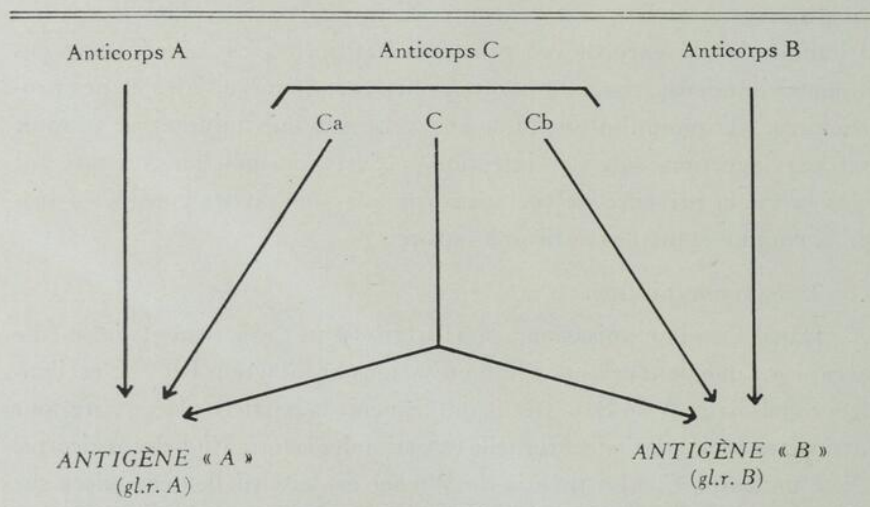
L'anticorps C. La théorie de Wiener est essentiellement basée sur la conception d'un troisième groupe antigène-anticorps, le groupe C. D'après lui, les antigènes A ou B, qui déterminent les différents groupes sanguins, renferment dans leur constitution même l'antigène C. En d'autres termes, les antigènes A ou B, ne sont pas constitués exclusivement de substances antigéniques A ou B, mais secondairement de substances antigéniques C ayant leur propriété spécifique. C'est pourquoi nous trouvons dans le sérum des mères de groupe O, non seulement des anticorps A ou B, mais aussi des anticorps C.

MODE D'ACTION DES ANTICORPS :

Nous savons que les anticorps maternels peuvent franchir la barrière placentaire pour ensuite se fixer sur les antigènes correspondants du fœtus. Attardons-nous plutôt aux propriétés particulières de l'anticorps C. La spécificité de cet anticorps est de beaucoup inférieure à celle des anticorps A et B. Et cette faible spécificité permet à l'anticorps C de se fixer presque indifféremment à l'antigène A ou à l'antigène B (tableau IX). Bien plus, cet anticorps C est normalement constitué de trois substances dont les unes se fixent indifféremment sur les antigènes A ou B (substance anti-C) et les autres se fixent de préférence soit sur l'antigène A (substance anti-Ca) ou sur l'antigène B (substance anti-Cb).

TABLEAU IX

Mode d'action de l'anticorps C



Comme exemple du rôle des différents anticorps C, Wiener rapporte une expérience faite en 1947, ce qui prouve bien que la théorie de Wiener, loin d'être une fantaisie de l'imagination, constitue l'aboutissement de longues et patientes recherches. Wiener, dans le but de préparer un bon réactif anti-B, employa le sérum d'une mère dont les concentrations d'anticorps étaient de 480 pour l'anticorps A et de 5 000 pour l'anticorps B, selon le test à l'acacia. Il mit ce sérum en contact avec de

l'antigène A dans le but de fixer les anticorps A et de s'en débarrasser. Il eut ensuite la désagréable surprise de constater que l'antigène A, en plus de fixer les anticorps A, avait réduit considérablement la quantité des anticorps B. Voici son interprétation de cette expérience. La concentration élevée des anticorps B au début de l'expérience était due à une haute teneur en anticorps Cb. Or ces anticorps Cb, de spécificité moindre que les anticorps B proprement dits, ont été fixés par l'antigène A. En 1957, Zuelzer et ses associés ont confirmé cette observation de Wiener.

Nocivité de l'anticorps C :

1. Partant du principe que tous les anticorps sont dommageables pour le bébé, Wiener affirme que « de tous les anticorps ABO, l'anticorps C est celui qui se développe le plus rapidement ; ».

2. La composition de l'anticorps C avec ses substances de diverses affinités pour les antigènes A et B en fait l'anticorps le moins spécifique. On sait d'autre part qu'au cours d'une immunisation prolongée non seulement il se forme une plus grande quantité d'anticorps, mais que les anticorps, en général, perdent de leur spécificité. Partant de ces considérations, Wiener conclut qu'au terme d'une grossesse la majeure partie des anticorps est devenue de spécificité anti-C, c'est-à-dire qu'ils ont le pouvoir de se fixer presque indifféremment sur les antigènes A ou B. La conclusion qui s'impose, c'est que l'anticorps C est habituellement l'anticorps responsable de l'érythroblastose ABO, du moins qu'il l'est plus que les anticorps A ou B eux-mêmes.

Cette théorie a le mérite d'expliquer pourquoi chez les patientes O ayant des enfants A ou B, on trouve les anticorps à une concentration quatre fois plus élevée que chez les patientes A ou B ayant des enfants hétérospécifiques B ou A. Les patientes A ou B ne peuvent en effet fabriquer des anticorps C parce qu'elles ont l'antigène C dans leurs globules rouges A ou B. Par la même raison, nous avons l'explication de l'exclusivité presque absolue des mères de groupe O chez les familles où se rencontre l'érythroblastose ABO.

HÉTÉRO-IMMUNISATION :

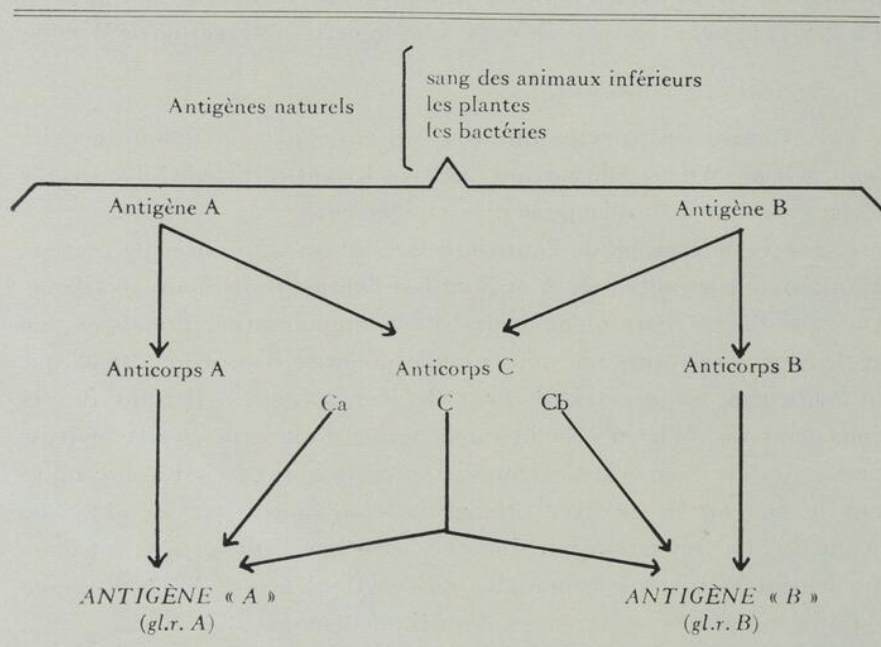
Connaissant le mécanisme de formation des anticorps dans l'hétéro-immunisation et dans l'iso-immunisation de même que l'action des anti-

corps, la même dans les deux cas, considérons l'hétéro-immunisation dans son ensemble (tableau X).

TABLEAU X

Mécanisme de l'hétéro-immunisation

(Formes légères d'érythroblastose)



Wiener, comme nous l'avons mentionné en présentant le travail de Hubinont, affirme que les anticorps dits naturels ou résultant d'hétéro-immunisation sont des anticorps froids. Par contre, les anticorps dus à l'iso-immunisation, c'est-à-dire provoqués par les antigènes globulaires du fœtus, sont des anticorps chauds, comme les anticorps Rh. Cette différence, bien que réelle *in vitro*, n'est cependant pas assez prononcée pour être utilisée comme moyen de diagnostic ou de pronostic.

Depuis que l'on sait différencier les anticorps d'hétéro-immunisation de ceux d'iso-immunisation, plusieurs auteurs, comme solution au problème que pose l'incidence relativement basse des manifestations

d'érythroblastose en rapport avec le pourcentage élevé de 20 pour cent de couples hétérosécifiques ABO, ont attribué aux anticorps d'iso-immunisation l'exclusive responsabilité de l'érythroblastose ABO. Wiener reconnaît de son côté que les anticorps résultant de l'hétéro-immunisation ont une spécificité moindre que celle des anticorps d'iso-immunisation et, par voie de conséquence, ont une action moins prononcée. Autrement dit l'auteur considère les anticorps d'hétéro-immunisation comme étant moins nocifs pour le bébé.

Wiener, tout comme le praticien, reconnaît deux formes de manifestations d'érythroblastose, une forme légère et une forme grave. A chacune d'elle, il attribue une pathogénie particulière. Wiener considère l'hétéro-immunisation, responsable d'anticorps de moindre spécificité, comme le facteur des manifestations d'érythroblastose à forme légère.

Une fois cette théorie admise, on conçoit immédiatement le danger de communiquer à toute femme, qui n'a pas atteint l'âge de la ménopause, des anticorps ABO de quelque provenance. C'est pourquoi Wiener avise qu'on ne sera jamais assez prudent avec les injections de toute sorte données aux femmes, de la naissance jusqu'à la ménopause. Il faut éviter, dans la mesure du possible, toute injection qui puisse provoquer une augmentation de la concentration des anticorps ABO. Citons par exemple les transfusions de sang groupe O contenant des anticorps A et B, les transfusions de plasma humain, les injections d'hormones extraites de l'urine humaine et les injections d'antitoxine tétanique préparée chez les chevaux. A ce sujet, nous pouvons nous demander si certains manufacturiers qui présentent des produits pharmaceutiques à base d'œstrogènes conjugués, provenant de l'urine de juments gravides, et spécialement préparées pour administration intraveineuse, ne devront pas modifier leur littérature qui prétend que ces produits jouissent d'une parfaite innocuité, même lorsqu'elles sont administrées à fortes doses.

Il est bien entendu qu'en cas d'urgence ou pour des raisons d'ordre majeur, on ne devra pas priver une patiente du bienfait de transfusions nécessaires ou de l'utilité de certains produits pharmaceutiques, par simple crainte d'un accident incertain et relativement rare.

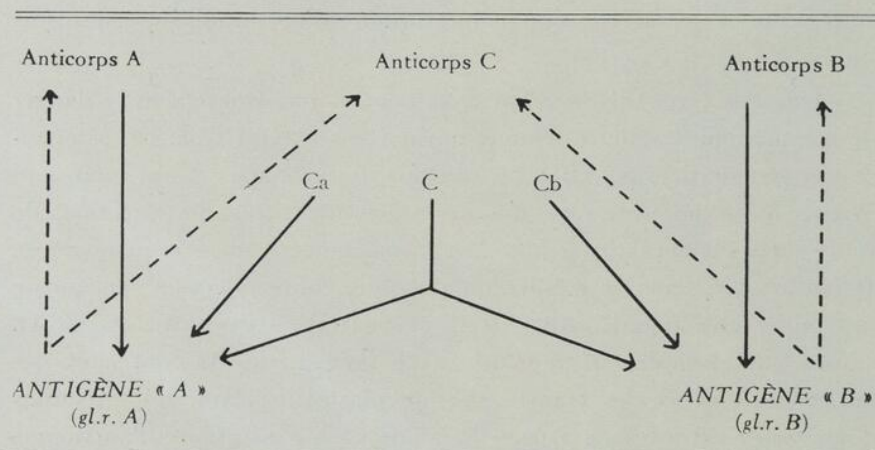
Wiener ne fait mention d'aucune forme orale de produits pharmaceutiques. Cela nous justifie de croire que sous forme orale, les anticorps contenus dans ces produits ne sont pas aptes à atteindre la circulation maternelle.

ISO-IMMUNISATION

Voyons maintenant ce qui se passe dans l'iso-immunisation (tableau XI).

TABLEAU XI

Mécanisme de l'iso-immunisation
(Formes graves d'érythroblastose)



Il ne faudrait pas, par notre insistance à expliquer la diminution progressive des qualités spécifiques des divers anticorps, en venir à croire à la perte totale de leur nocivité. On a déjà prouvé que les anticorps résultant d'iso-immunisation ont un pouvoir d'action supérieur aux anticorps produits par l'hétéro-immunisation.

Wiener attribue à l'iso-immunisation la responsabilité des manifestations graves de la maladie hémolytique ABO. Il n'est pas rare, dit-il de rencontrer dans ce groupe de manifestations graves, des cas où le premier-né d'une grossesse hétérospécifique ABO est indemne, alors qu'au cours des grossesses suivantes les bébés atteints le seront toujours

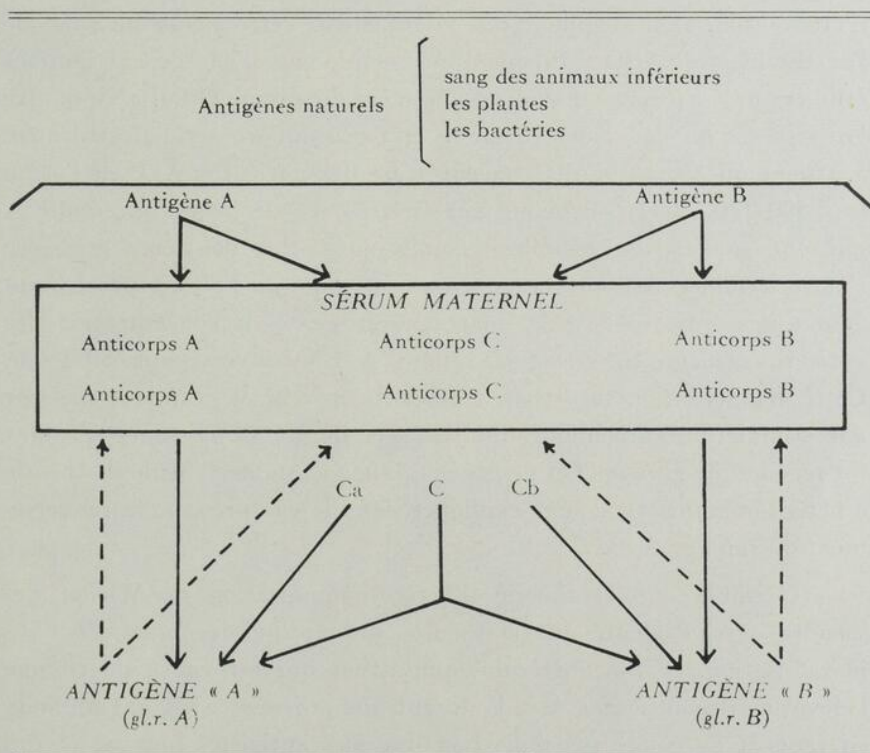
plus fortement, avec des manifestations hémolytiques ressemblant à tout point de vue, aux manifestations d'érythroblastose d'origine Rh.

SYNTHÈSE DE LA THÉORIE IMMUNOLOGIQUE ABO DE WIENER

Sans doute, tout en reconnaissant le bien fondé des affirmations de Wiener, nous pouvons trouver bien complexe ce mécanisme de ségrégation entre les anticorps d'hétéro-immunisation responsables des manifestations légères et les anticorps d'iso-immunisation responsables, eux, des manifestations graves. Aussi, avant de terminer, nous ferons la synthèse de ces deux pathogénies pour constituer l'ensemble des anticorps présents dans le sérum maternel (tableau XII).

TABLEAU XII

Synthèse des processus d'hétéro-immunisation et d'iso-immunisation



Dans ce tableau, on voit se fusionner dans le sérum maternel les anticorps d'hétéro-immunisation et ceux d'iso-immunisation. C'est le temps de se rappeler un principe tout simple et fort élémentaire en immunologie. La quantité des anticorps demeure toujours un des facteurs les plus importants, sinon le plus important. Pourquoi tous les enfants A ou B, nés de mère O, ne sont-ils pas atteints ? Il semble bien que la réponse réside dans la quantité des anticorps présents dans le sang maternel. C'est pourquoi Wiener déclare que si les anticorps atteignent une concentration suffisamment élevée, peu importe leur origine d'iso-immunisation ou d'hétéro-immunisation, un bébé de groupe sanguin incompatible à celui de sa mère peut être atteint de maladie hémolytique ABO. Seule, la forme des manifestations dépendra de l'iso-immunisation ou de l'hétéro-immunisation.

Malheureusement, ici comme pour le facteur Rh, le rapport entre la concentration des anticorps et la gravité de la maladie est loin d'être absolu. On s'explique cependant mieux cette lacune au sujet de l'érythroblastose ABO. Prenons un exemple chez l'une des 51 familles étudiées par Wiener. Il s'agit d'une mère de groupe O qui a eu quatre grossesses. Au cours des première et troisième grossesses, cette mère a atteint un rapport de la concentration des anticorps A/B de l'ordre de 1 500/140. Cela s'explique par la présence de bébés de groupe A qui ont souffert de troubles hémolytiques. La deuxième grossesse s'était terminée par une fausse-couche avant que l'on ait procédé au dosage des anticorps. A la quatrième grossesse, la concentration des anticorps demeure élevée mais le rapport A/B est inversé, soit 680/1 300. Cette augmentation surprenante des anticorps B ne s'explique pas par une stimulation antigénique fœtale, parce que, à sa naissance, l'enfant fut reconnu de groupe O et ne présenta aucun trouble. Seule, la théorie d'hétéro-immunisation peut expliquer dans le cas présent, le renversement du rapport A/B.

Il semble que la théorie d'hétéro-immunisation de Wiener deviendra aussi évidente que la théorie, aujourd'hui reconnue, de l'iso-immunisation. C'est l'hétéro-immunisation qui est cause de ce que l'élévation des anticorps A et B durant une grossesse n'est pas toujours en rapport avec une sensibilisation due aux antigènes fœtaux, et qui

enlève toute valeur diagnostique ou pronostique au dosage des anticorps au cours de la grossesse.

CONCLUSION

Avec Wiener, concluons que le fait de ne pas reconnaître deux formes de maladie hémolytique ABO peut être la cause d'erreurs graves. Parce que les formes légères sont plus fréquentes, on peut croire que l'érythroblastose ABO est une maladie bénigne.

D'ailleurs, ne nous semble-t-il pas que les manifestations légères et les manifestations graves ne sont pas simplement des manifestations à des degrés divers d'une seule et même immunité. Si oui, comment expliquerions-nous la rareté des manifestations légères au cours de l'érythroblastose Rh ? Il semble réellement plus raisonnable de reconnaître la théorie de deux pathogénies différentes.

N'oublions jamais, enfin, l'évolution possible vers le kernictère de la maladie hémolytique latente, que nous a décrite Hubinont, ni les formes graves, antérieurement décrites par Polayes, afin d'être toujours prêts à se servir de l'exsanguino-transfusion en temps opportun.

Après cette longue étude de troubles dus à l'immunisation, existera-t-il encore des médecins pour prétendre qu'immuniser consiste à protéger contre la maladie et non pas à provoquer la maladie ? Tous, certainement, après s'être rappelés que s'il arrive aux anticorps maternels de jouer éventuellement un rôle agressif contre le fœtus, leur rôle essentiel consiste à demeurer des armes défensives pour la mère.

BIBLIOGRAPHIE

1. COPELAND, W. E., VORYS, N., et ULLERY, J. C., ABO incompatibility in the etiology of hæmolytic disease of the newborn, *Am. J. Obst. & Gynec.*, **73** : 1045-1053, 1957.
 2. HUBINONT, P.-O., BRICOUULT, A., et GHYSDÆL, P., ABO mother-infant incompatibilities, *Am. J. Obst. & Gynec.*, **79** : 593-600, 1960.
 3. WIENER, A. S., FREDA, V. J., WEXLER, I. B., et BRANCATO, G. J., Pathogenesis of ABO hæmolytic disease, *Am. J. Obst. & Gynec.*, **79** : 567-592, 1960.
-

PHYSIOLOGIE EXPÉRIMENTALE

LA RÉGULATION DE LA RÉSISTANCE CAPILLAIRE

Confrontation clinique

par

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

Comme nous l'avons déjà signalé au début de nos études (94), la résistance capillaire et ses variations cliniques ont été longtemps mal connues. Bien qu'il fut admis que différents facteurs physiologiques et de nombreuses conditions pathologiques pouvaient effectivement influencer le phénomène, il demeurerait en effet que, sans d'abord connaître le mécanisme même de sa régulation, il était impossible d'apporter à ses variations une compréhension uniforme ou une interprétation satisfaisante.

A la lumière de l'étude expérimentale antérieure (95-102), nous avons donc voulu, dans cette dernière partie, présenter une confrontation clinique de nos résultats expérimentaux et, ainsi, contribuer peut-être à l'étude physiopathologique de la résistance capillaire chez l'homme.

Cette étude clinique sera divisée en deux parties comportant respectivement l'étude de la résistance capillaire, dans la première, et l'étude des temps de saignement et de coagulation, dans la seconde.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE DE LA RÉSISTANCE CAPILLAIRE

MÉTHODES EXPÉRIMENTALES GÉNÉRALES

Il ne nous a malheureusement pas été possible d'utiliser, en clinique, l'appareil à pression négative qui avait originellement servi à la mesure de la résistance capillaire en laboratoire. Nous avons donc eu recours à une méthode par pression positive (inspirée par ailleurs de la technique primitivement décrite par Göthlin), dont une description sera donnée ultérieurement.

Le principe de la méthode, on s'en souvient (94), est la possibilité de produire des lésions hémorragiques par augmentation de la pression intracapillaire à des valeurs supranormales, la pression normale variant entre 15 et 30 mm de Hg. En pratique, l'agent de rupture est fourni par l'élévation de la pression intracapillaire produite par un obstacle placé sur la circulaire veineuse de retour. Dans ces conditions, si l'on connaît la valeur de la contrepression exercée sur le membre et la durée de son application, il est possible de déterminer la valeur de la résistance capillaire par l'apparition de pétéchies en aval de la compression. Le nombre de pétéchies permet de graduer l'intensité de la fragilité capillaire.

La technique elle-même consiste à placer autour du bras et pendant une durée fixe de quinze minutes le manchon d'un sphygmomètre gonflé à 50 mm de Hg. L'examen d'un cercle de six centimètres de diamètre préalablement tracé sur la peau au pli du coude permet d'abord de vérifier la présence de pétéchies et, ensuite, à l'aide d'une loupe de cinq dioptries, d'en déterminer le nombre.

La caractéristique de cette épreuve, qui représente également la modification apportée à la technique originale de Göthlin (58, 59 et 60), est que la valeur de la contrepression exercée est fixe : c'est essentiellement le nombre de pétéchies apparues qui mesure la résistance des capillaires.

Le niveau relativement bas de la pression utilisée ne cause aucun désagrément au sujet, qui supporte généralement très bien l'épreuve. L'examen se fait en position assise, l'avant-bras non tendu étant fléchi

à 90° et reposant sur une table. Il est évident que la peau de la région antérieure de l'avant-bras, particulièrement au pli du coude, doit d'abord être examinée attentivement, de façon à éviter toute cause d'erreur : toute anomalie qui peut ressembler à une pétéchie ou qui pourra éventuellement prêter à confusion, devra être préalablement recouverte d'une pointe d'encre qui facilitera son identification.

Le sphygmomanomètre doit être muni d'une valve très précise, indemne de toute fuite d'air, de façon à maintenir constamment exacte la pression désirée. Après la levée du garrot et une fois que la peau a recouvré sa coloration normale, le décompte des pétéchies est répété au moins deux fois, de sorte que le résultat final représente toujours la valeur moyenne d'au moins deux décomptes. La lecture elle-même est faite à l'aide d'une loupe de cinq dioptries, la région examinée étant éclairée par une lampe de 300 watts placée à 60 cm du bras. Enfin, la température de la pièce où se fait l'examen est maintenue à une température normale qui peut varier entre 21° et 24°C.

Avec les critères précédemment décrits et qui se résument dans le maintien, pendant 15 minutes, d'une pression de 50 mm de Hg appliquée sur le bras, à environ 2,5 cm du pli du coude, le nombre maximal de pétéchies qui peut être observé dans un cercle de six cm tracé à la région du pli du coude, ou encore l'index pétéchie maximal à être considéré comme normal chez un sujet par ailleurs sain ne doit pas dépasser huit pétéchies : un décompte plus élevé doit être définitivement considéré comme anormal et indique une diminution incontestable de la résistance capillaire.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE

Étude clinique des variations physiologiques de la résistance capillaire

Le but de cette expérience a d'abord été de vérifier chez l'homme les résultats expérimentaux recueillis chez l'animal, de transposer en clinique les observations faites en laboratoire.

Par suite de la concordance des résultats obtenus et de l'intérêt indéniable que pouvait présenter l'application clinique de la mesure de la résistance capillaire, nous avons secondairement élargi notre projet

premier pour tenter d'établir les conditions nécessaires requises ou même de standardiser les conditions techniques optima qui pourraient effectivement faciliter la manipulation et répandre, en clinique, l'emploi de la mesure de la résistance capillaire.

Afin de mieux définir le cadre de ses variations normales, nous avons enfin voulu étudier, chez un bon groupe d'individus sains, les principales variations physiologiques de la résistance capillaire et préciser leur influence dans l'interprétation des valeurs considérées comme normales.

En définitive, l'idée de cette expérience, qui résume en réalité les observations recueillies chez des sujets sains pendant une période de trois ans, est de contribuer à élucider chez l'homme la physiologie du problème de la résistance capillaire.

Protocole expérimental

Les mesures ont été faites chez des sujets de race blanche et de sexe masculin, à l'exception, toutefois, de la partie bien définie de l'expérience qui traite spécifiquement de l'influence du sexe sur la résistance capillaire. Il en est de même du facteur âge (20 à 30 ans) et du facteur diète (diète normale), où des modifications significatives n'ont été utilisées que pour l'étude spécifique de l'un ou l'autre de ces facteurs.

Les mesures ont généralement été prises le matin, suivant la technique précédemment décrite. De plus, comme contrôle de la méthode employée, la résistance capillaire a occasionnellement été mesurée par la technique de la pression négative utilisée pour la partie expérimentale (94). Dans ce cas, la valeur de la résistance capillaire correspondait à la plus petite dépression qui, exercée pendant 60 secondes sur la face antérieure de l'avant-bras, était capable de faire apparaître une ou plusieurs pétéchies. Puisque les variations topographiques sont elles-mêmes très importantes, le lieu de la mesure a toujours été le même, correspondant à la partie médiane de la région antérieure du tiers supérieur de l'avant-bras.

Enfin, les conditions expérimentales particulières seront signalées et décrites dans chaque cas, au cours de l'exposé des résultats.

Résultats

Il convient de rappeler encore une fois ici que les mesures de la résistance capillaire ont été faites, au cours de cette expérience, dans les plus strictes conditions physiologiques, signifiant par là l'absence complète de tout facteur ou de toute condition qui aurait pu représenter un *stress* inusité pour l'individu en général.

1. Établissement des valeurs normales de la résistance capillaire :

Avec la méthode par pression positive, 94,5 pour cent des sujets étudiés sur un total de 60 ont présenté moins de huit pétéchiés à l'examen. La valeur moyenne du nombre de pétéchiés observées a été de 3,21 ($\pm 3,50$).

La mesure faite avec la méthode par pression négative a donné une valeur moyenne de 14,5 ($\pm 4,50$) cm de Hg, avec des chiffres variant principalement entre 11,0 et 20,0 cm de Hg.

2. Corrélation entre les valeurs de la résistance capillaire recueillies sur chacun des deux bras :

Il est habituel de constater une légère différence entre le nombre de pétéchiés observées sur chacun des deux bras. Les mesures, effectuées chez 60 sujets, ont montré une légère supériorité du nombre de pétéchiés observées sur l'avant-bras droit, soit 4,10 ($\pm 4,45$), sur les chiffres obtenus sur l'avant-bras gauche, où la valeur moyenne a été de 3,95 ($\pm 4,02$). Cette différence n'est toutefois pas significative, bien qu'elle soit retrouvée, d'une façon également non significative, au cours de la mesure de la résistance capillaire par la méthode par dépression ; dans ce cas en effet, la différence moyenne observée a été de 1,0 ($\pm 2,5$) cm de Hg.

Enfin les chiffres que nous avons recueillis coïncident également avec ceux de Göthlin (58), qui allait même jusqu'à soutenir qu'avec des valeurs de résistance capillaire par ailleurs normales, les différences observées étaient rarement supérieures à trois.

3. Corrélation entre les valeurs de la résistance capillaire recueillies sur deux régions différentes de l'avant-bras :

Plusieurs auteurs, dont Wright et Lilienfeld (165), ayant soutenu que la peau de la région antérieure du pli du coude se prêtait mal à la

mesure de la résistance capillaire, les valeurs obtenues y étant facilement variables, nous avons voulu vérifier jusqu'à quel point leur recommandation de choisir un endroit plus bas situé sur l'avant-bras pouvait être exacte ou, du moins, justifiée.

Dans ce but, nous avons donc effectué simultanément chez 20 sujets un double décompte des pétéchies d'abord à la région habituelle du pli du coude (cercle supérieur), puis dans un autre cercle sous-jacent et de même dimension, tracé à la région moyenne de l'avant-bras (cercle inférieur).

Les résultats obtenus ont montré que, bien que les lectures dans le cercle supérieur soient constamment apparues plus élevées (4,21 comparativement à 2,64), il existait une relation certaine et constante entre les valeurs observées. Il a même été possible de remarquer qu'une relation de même ordre existait également entre les valeurs recueillies dans des cercles différents sur les avant-bras droit et gauche.

Les résultats obtenus, par la constante relation qu'ils impliquent, ne permettent donc pas de soutenir que, pour la mesure de la résistance capillaire, la région de l'avant-bras doit être préférée à la région du pli du coude.

L'expérience permet de plus de constater, par suite des différences considérables qui existent occasionnellement, dans le décompte de pétéchies, entre des surfaces correspondantes des deux avant-bras, et des différences encore plus marquées qui existent constamment entre divers points du même avant-bras, que les conditions locales de la peau exercent elles-mêmes une influence importante dans l'appréciation des valeurs absolues de la résistance capillaire.

4. *Influence du nyctémère :*

L'étude des variations diurnes poursuivie chez dix sujets montre, en plus d'un constant parallélisme entre les courbes tracées, une constante supériorité des valeurs recueillies le matin (7 heures 30 a.m.), représentant une différence moyenne de 0,7 ($\pm 0,07$) pétéchie, ou encore de 4,0 ($\pm 1,25$) cm de Hg, sur les valeurs enregistrées le soir (7 heures 30 p.m.).

Il ne fait donc aucun doute que le phénomène de la résistance capillaire est lui-même soumis aux fluctuations physiologiques qui accompagnent le nyctémère.

Bien que de semblables variations aient déjà été observées (125), aucune explication n'a toutefois encore été apportée pour expliquer un tel phénomène. Or référant, d'une part, à l'influence des facteurs endocriniens sur la résistance capillaire (97, 98, 100 et 101) et sachant, d'autre part, que le taux des éosinophiles (63, 64 et 65), de même que le taux d'excrétion (83) ou encore le taux plasmatique (11) des 17-hydroxycorticoïdes sont eux-mêmes soumis à de semblables variations diurnes, il ne semble faire aucun doute que les fluctuations diurnes de la résistance capillaire sont étroitement reliées au cycle diurne de la sécrétion corticale elle-même. Les variations observées au niveau de la résistance capillaire traduiraient vraisemblablement les variations même de l'équilibre hormonal.

5. *Étude des variations quotidiennes :*

La mesure quotidienne de la résistance capillaire chez dix sujets pendant 20 jours montre des fluctuations individuelles qui peuvent varier entre zéro et cinq cm de Hg. Il est à remarquer, toutefois, qu'en dépit de ces variations, la courbe de résistance capillaire conserve en général, chez un même individu, un niveau relativement stable et constant.

L'observation de telles fluctuations ne peut être due au fait de répéter la mesure chez le même sujet et dans une surface délimitée du même avant-bras, puisque la répétition immédiate de la mesure n'entraîne tout au plus qu'une déviation moyenne de 0,02 ($\pm 0,08$) pétéchie, qui doit être vraisemblablement imputée à l'erreur même attachée à la méthode. Il semble plutôt que les variations observées doivent être reliées à de semblables fluctuations de l'activité corticale et probablement aussi de l'équilibre hormonal tout entier, qui doit vraisemblablement s'adapter aux exigences tensionnelles variées dont s'accompagne la vie routinière quotidienne. Il a d'ailleurs été possible de vérifier la répercussion sur la résistance capillaire de l'incidence imprévue, dans la routine journalière, d'un changement important ou encore d'un choc émotionnel sévère.

6. *Étude des variations saisonnières :*

Une courbe de la résistance capillaire dont les points tracés aux dix jours s'échelonnent pendant une pleine période d'une année laisse

voir, à côté de valeurs relativement stables, une chute plus ou moins marquée au moment du printemps. La diminution de la résistance capillaire, qui est effectivement maintenue pendant les mois de mars et d'avril pour atteindre, semble-t-il, son point culminant au cours du mois de mai, peut alors marquer une différence de dix cm de Hg sur les valeurs recueillies dans le reste de l'année.

La plupart des auteurs qui ont étudié le problème ont attribué à un facteur diététique les variations saisonnières de la résistance capillaire, attribuant soit à une déficience en vitamines C et P (52, 125 et 138), soit encore à l'absence de vitamine D (125 et 163) la constante diminution observée au printemps. Brown et Wasson (15) croient plutôt qu'on doit impliquer l'incidence répétée des petites infections des voies respiratoires qui sont, à cette époque, très fréquentes.

Une telle carence diététique, si elle peut indiscutablement produire des résultats comparables à ceux observés ici, n'a toutefois pu être vérifiée chez aucun de nos sujets. Il semble plutôt que, ici aussi, la diminution de la résistance capillaire observée doive être imputée à un mécanisme endocrinien.

Puisqu'il a été prouvé (2, 44, 66, 155 et 158) que ces deux facteurs sont effectivement susceptibles d'augmenter l'activité du cortex surrénal, il est donc fort probable que l'absence des rayons solaires et la réduction des exercices physiques contribuent pour une grande part à la diminution de la résistance capillaire observée. De plus, comme cette diminution s'observe à la fin de l'hiver, il est également possible que l'équilibre hormonal n'ait encore pu s'établir et que la chute de la résistance capillaire traduise en fait la prépondérance de la fonction thyroïdienne, dont l'hyperfonctionnement rendu nécessaire pour les mois d'hiver, est toutefois devenu à ce moment superflu.

L'exactitude d'une telle explication semblerait d'ailleurs favorisée par les récents travaux de Soliman et Granem (151), qui ont montré qu'il survenait effectivement pendant l'hiver une augmentation du taux de sécrétion de l'hormone thyroïdienne, manifestée par une élévation significative de la concentration sanguine de l'hormone.

Enfin, puisque l'équilibre électrolytique normal, dont la réalité de l'action sur la résistance capillaire a été établie au cours d'une ex-

périence précédente [quatrième expérience (101)], est lui-même influencé jusqu'à un certain point par le cycle des variations saisonnières (46), il n'est pas impossible non plus que les perturbations électrolytiques observées concourent également à expliquer les variations de la résistance capillaire enregistrées.

7. *Influence de l'âge :*

Les seules mesures qu'il nous a été possible de faire qui pourraient témoigner de l'influence de l'âge sur les valeurs de la résistance capillaire semblent indiquer, chez l'adulte âgé (de 50 à 60 ans), une certaine diminution avec la progression de l'âge, et encore faut-il ajouter que les variations observées ne sont pas tellement fréquentes, n'atteignant que 30 pour cent (sur un total de 15) des sujets étudiés.

Quoiqu'il en soit, un tel abaissement de la résistance capillaire avec la progression de l'âge s'avérerait certes conforme aux conséquences du vieillissement et semblerait facilement imputable sinon à l'état tissulaire ou vasculaire local, du moins aux déséquilibres métaboliques et hormonaux qui accompagnent l'évolution naturelle normale de tout organisme vivant, la vieillesse devenant probablement même pathologique à un moment donné.

8. *Influence de la diète :*

L'administration d'une diète normale, balancée et sans apport excessif de substances vitaminiques (dont il sera question au cours d'une prochaine expérience) apparaît sans influence sur la résistance capillaire de l'individu sain.

Il est évident toutefois, comme l'ont d'ailleurs montré plusieurs travaux (8, 31, 93, 154 et 165), qu'un apport excessif en facteurs citrins sera éventuellement susceptible d'élever momentanément la résistance capillaire.

9. *Influence du cycle génital :*

Les résultats obtenus ont montré, à cinq reprises, une légère diminution de la résistance capillaire [$-0,46 (\pm 0,06)$ pétéchie] au début de la période menstruelle. Il est évident que le peu d'observations recueillies, de même que l'absence de mesures répétées pendant l'évolution

complète du cycle suggèrent le besoin d'une étude plus poussée dans ce domaine.

10. Influence du « stress » :

L'incidence d'un *stress* émotionnel de quelque nature qu'il soit exerce une influence immédiate, bien que très brève et fugace, qui se traduit par une élévation brusque de la résistance capillaire ; à l'occasion d'un *stress* plus sévère ou prolongé, cette influence pourra éventuellement se traduire par une augmentation passagère de dix à 15 cm de Hg sur les valeurs préalablement observées.

Il semble même que toute déviation à la routine quotidienne occasionnée par un effort soutenu de tension, un surmenage prolongé ou encore le simple acharnement fiévreux à résoudre des problèmes urgents, suffise à élever momentanément la résistance capillaire ; dans ces conditions, le repos et la détente entraînent un retour rapide aux valeurs normales.

Il en est de même du *stress* physique que représentent les exercices physiques : ainsi de simples exercices de physiothérapie, s'ils sont inusités et demandent un effort, détermineront une élévation momentanée de la résistance capillaire, qui reviendra toutefois rapidement à sa valeur initiale.

Enfin, chez cinq sujets dont les membres supérieurs et le thorax avaient été soumis à l'irradiation ultraviolette, il a été intéressant d'observer que les courbes de résistance capillaire ont reproduit exactement la réponse triphasique observée antérieurement [deuxième expérience (99)].

Discussion

Les résultats obtenus au cours de cette expérience attirent d'abord l'attention sur la nécessité de bien établir les conditions dans lesquelles la mesure de la résistance capillaire sera faite ; une fois posées, ces conditions, pour ne pas diminuer la précision de l'épreuve, devront demeurer rigoureusement identiques et les mêmes. Il semble qu'avec un éclairage fourni par une lampe de 300 watts placés à 60 cm de la région examinée, la lecture à l'aide d'une loupe de cinq dioptries du nombre de pétéchies produites permette des résultats hautement satisfaisants.

Après avoir précisé la technique utilisée, l'endroit de la mesure et les conditions de la lecture, il faudra alors établir les limites des valeurs normales ou, du moins, connaître quelles sont, dans ces conditions, les limites normales de variation. Or, même après avoir ainsi standardisé la méthode de mesure, il reste encore relativement difficile, précisément par suite de l'existence de variations topographiques importantes, d'apprécier la résistance des capillaires d'un individu. Il semble que la valeur moyenne de deux mesures respectivement faites sur chacune des deux régions de pli du coude permet une meilleure appréciation de la résistance capillaire vraie de l'individu.

Dans ces conditions, l'obtention d'un décompte égal ou supérieur à huit pétéchies est nécessairement pathologique et traduit une diminution certaine de la résistance capillaire ou encore une augmentation anormale de la fragilité capillaire. Dans certains cas cependant, il apparaît très difficile sinon impossible de délimiter exactement la ligne de démarcation entre la résistance capillaire normale et anormale.

D'autre part, la résistance capillaire de l'homme semble soumise aux mêmes variations physiologiques que celle de l'animal (95-102) : la réponse de la résistance capillaire au *stress* apparaît absolument identique dans les deux cas.

Enfin, la connaissance de l'influence hormonale (95-102) permet d'expliquer simplement et logiquement la plupart des variations dites physiologiques de la résistance capillaire.

Résumé

Dans l'étude des variations physiologiques de la résistance capillaire, il y a lieu de considérer deux groupes distincts de facteurs qui, également susceptibles d'influence, intéresseront soit la technique elle-même de la mesure (facteurs régulateurs externes), soit encore la personne ou la condition même du sujet examiné.

Facteurs régulateurs externes :

Dans l'interprétation des valeurs de la résistance capillaire, il sera d'abord indispensable de mentionner le principe de la méthode employée et de donner une description détaillée de la technique suivie, puisque,

comme l'a montré l'utilisation simultanée au cours de cette expérience d'un double procédé de mesure, il n'existe généralement pas de rapport entre les résultats obtenus avec une technique qui utilise une pression positive et une autre qui utilise une pression négative. Bien qu'il n'existe aucune évidence nette qui puisse établir lequel des procédés permet une meilleure appréciation de la résistance réelle des capillaires, il semble, après comparaison des deux méthodes, qu'il faille accorder une plus grande valeur à la technique par pression négative.

Les variations topographiques étant par ailleurs normales et importantes, il faudra également toujours préciser à quel endroit la mesure a été faite : d'où la nécessité de répéter les mesures dans la même région. En clinique, les régions les plus utilisées pour la mesure de la résistance capillaire, et que des raisons de commodité évidentes ont rendu telles, sont la région du pli du coude et la région sternoclaviculaire ; ces régions apparaissent, en effet, relativement indifférentes et stables.

La température extérieure jouant un rôle certain, il sera donc préférable de garder constante la température de la pièce où s'effectuent les mesures. D'autre part, si les variations climatiques et barométriques habituelles semblent peu importantes, les écarts assez marqués de température se traduisent, par temps froid, par une élévation et, par temps chaud, par une diminution de la résistance capillaire. Enfin il semble bien que les variations saisonnières qui, jusqu'ici, ont été diversement interprétées, soient véritablement d'origine endocrinienne, et que le minimum qui s'observe au printemps, comme d'ailleurs le maximum qui se voit à la fin de l'été traduisent effectivement la prépondérance momentanée d'une influence hormonale.

Enfin, si la diète normale apparaît sans influence, l'alimentation en général doit cependant être considérée comme une cause non négligeable de variations.

Facteurs régulateurs internes :

Même si l'on se place toujours dans les mêmes conditions rigoureuses de mesure, il est habituel de trouver chez des sujets apparemment sains des variations individuelles de la résistance capillaire, sans qu'il soit possible de fournir une explication valable à ces anomalies. Il n'est toutefois pas impossible que ces anomalies soient effectivement

d'ordre constitutionnel et rattachées en quelque sorte au type constitutionnel même de l'individu.

La résistance capillaire varie également suivant l'état physiologique du sujet. Le sexe, à l'exception évidemment de la chute qui accompagne la période menstruelle, n'apparaît toutefois pas un facteur important de variation. Lors du nyctémère, le minimum semblerait se situer vers vingt heures.

Quant à l'âge du sujet, s'il semble avoir peu d'influence sur les résultats obtenus par la technique de Göthlin, il apparaît au contraire un facteur important de variation de la résistance capillaire dans la méthode par pression négative. Dans ce dernier cas en effet, la résistance capillaire semblerait régulièrement décroître depuis la naissance jusqu'à l'âge adulte, où elle atteint un plateau avant de décroître à nouveau au cours de la vieillesse ; l'influence de l'âge semblerait, de plus, différer suivant la région examinée.

Enfin, l'ensemble du travail expérimental précédemment décrit (95-102) a suffisamment apporté de preuves pour montrer l'influence prépondérante du système endocrinien sur la résistance capillaire. Ce contrôle hormonal apparaît principalement exercé par deux hormones qui possèdent, sur la résistance capillaire comme sur bien d'autres phénomènes d'ailleurs, une action antagoniste se traduisant, pour la cortisone, par une augmentation et, pour la thyroxine, par une diminution de la résistance capillaire. Notre opinion actuelle est que le niveau réel de la résistance capillaire résulte principalement d'un équilibre entre ces deux hormones.

Conclusion

La mesure de la résistance capillaire doit être réalisée avec méthode et minutie ; de plus, pour permettre la comparaison, la mesure sera standardisée.

Bien que la connaissance de la valeur absolue de la résistance capillaire puisse souvent s'avérer suffisante, c'est sa valeur relative inscrite sur un graphique qu'il faudra rechercher. Une telle réserve implique donc qu'avant d'entreprendre l'étude de l'influence de toute substance sur la résistance capillaire, il faudra avoir nécessairement établi au préalable le niveau de sa valeur normale.

Par suite des nombreuses variations physiologiques de la résistance capillaire, l'observation de graphiques horizontaux, même dans les conditions physiologiques les plus strictes, sera donc rare chez le même sujet et comportera toujours quelques sinuosités traduisant l'instant circulatoire périphérique, lui-même conditionné par l'équilibre hormonal du moment. L'incidence de tout *stress* physique inusité, d'un effort mental, d'un choc émotionnel ou encore d'un traumatisme psychique même léger suffisent à augmenter d'une façon significative la résistance capillaire au-dessus de son niveau normal ; nos travaux antérieurs (95-102) ont pu démontrer la stimulation que ces facteurs exercent sur l'axe hypophyso-surrénal.

Il découle donc de cette expérience que la connaissance des variations physiologiques (impliquant sa réponse au *stress*) de la résistance capillaire est préalablement essentielle à toute étude qui veut traiter de la résistance capillaire ; l'incompétence à éviter ou à reconnaître l'interférence possible d'un agent *stressant* peut complètement fausser les résultats et ainsi donner lieu à de fausses interprétations.

La résistance capillaire est une résultante dont la valeur est assez constante lorsque les mesures sont effectuées chez un même sujet et sur la même région ; même en admettant des variations assez importantes pour un même sujet ou pour une même région, on est justifié de tenir compte des valeurs obtenues par la mesure surtout si l'on sait que les variations pathologiques (expérience suivante) sont beaucoup plus importantes que les variations physiologiques.

La présente expérience aura donc permis, à la fois, de vérifier les résultats expérimentaux obtenus en laboratoire et de déterminer, tout en établissant les conditions optima de sa mesure clinique, l'aire des variations physiologiques normales de la résistance capillaire.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE

Étude des variations pathologiques de la résistance capillaire

L'importance du rôle du système capillaire dans la physiologie et la pathologie humaines a longtemps été ignorée. Pour reprendre la citation de Boyd (14), on s'est, pendant longtemps, trop exclusivement

préoccupé du cœur et des vaisseaux sanguins (artères et veines), sans réaliser que leur seule fonction se résumait à maintenir un débit sanguin approprié dans le système capillaire, où précisément s'accomplit la fonction essentielle du système circulatoire par les échanges constants entre les liquides organiques et l'extérieur.

Il est évident qu'à la suite de perturbations complexes qui pourront modifier le fonctionnement normal et efficace de la paroi capillaire, cette fonction d'échanges pourra être profondément déréglée. Parmi les conditions pathologiques qui pourront modifier la structure des parois capillaires, l'augmentation de la fragilité capillaire ou encore la diminution de la résistance capillaire, qui résulte en fait d'une altération dans la constitution chimique du ciment intercellulaire, est certes primordiale.

D'ailleurs c'est précisément parce qu'elle définit les changements chimiques qui surviennent dans les substances intercellulaires de la paroi capillaire que l'augmentation de la fragilité capillaire prend une signification toute particulière et très spécifique, car ce sont ces mêmes changements qui, en définitive, sont responsables de la diminution de la résistance capillaire (soit la propriété de la paroi capillaire à résister à la pression). L'augmentation de la fragilité capillaire qui en résulte pourra alors être, suivant le cas, peu importante et fugace, ou encore très marquée si des changements pathologiques définis se produisent dans la structure de la paroi capillaire.

Or si, effectivement, la paroi capillaire peut être facilement endommagée, l'augmentation de la fragilité capillaire est aussi un phénomène très fréquent et en réalité beaucoup plus fréquent qu'on pourrait le penser. Car même si l'on est très peu porté, en l'absence de saignement capillaire ou d'autres signes cliniques, à considérer la possibilité d'une altération capillaire, le diagnostic d'une augmentation de la fragilité capillaire en l'absence de saignement étant en effet difficile et généralement non établi, il est possible par la mesure répétée de la résistance capillaire de mettre en évidence l'existence d'une fragilité capillaire anormale, localisée ou générale, dans un nombre considérable et varié d'affections dont, en particulier, les dyscrasies sanguines, les maladies chroniques, les lésions par irradiation, plusieurs maladies infectieuses, certains troubles métaboliques et divers états toxiques.

Sachant donc que la lésion capillaire, dont l'étiopathogénie peut indifféremment reconnaître une origine infectieuse, allergique, nutritive, toxique ou médicamenteuse, peut relever de causes aussi variées et multiples, il nous semble nullement présomptueux de conclure avec Haden et ses collaborateurs (63) que la fragilité capillaire doit être considérée comme étant de loin la cause la plus fréquente des syndromes hémorragiques cliniques. Il est en effet souvent possible d'observer des hémorragies capillaires sans perturbation concomitante de la thrombocytemie ou de la coagulation. De même, l'examen autopsique de tout organe malade, atteint de quelque maladie chronique ou infectieuse que ce soit, montre invariablement une atteinte importante de son système capillaire.

En fait, on est porté à ignorer ou, du moins, à minimiser le rôle de la fragilité capillaire dans beaucoup de syndromes hémorragiques et en particulier dans la genèse des hémorragies du purpura thrombocytopénique. Or on oublie peut-être que le principe premier du fonctionnement capillaire est le sang lui-même et que presque toutes les altérations qui affectent la chimie du sang, seront également susceptibles d'affecter l'activité normale de la paroi capillaire. Ainsi, bien que la thrombocytopénie ou l'hypothromboplastinémie, la déficience en fibronogène ou l'excès d'anticoagulants puissent tous contribuer à l'étiologie des purpuras, il n'en reste pas moins, toutefois, que l'augmentation de la fragilité capillaire demeure un facteur important de tout saignement anormal.

Enfin, si une atteinte à l'intégrité capillaire est un phénomène fréquent qui peut effectivement se rencontrer au cours de conditions multiples et variées, la lésion capillaire peut elle-même agir éventuellement comme facteur étiologique dans quelques maladies chroniques. Ainsi, dans l'hypertension essentielle, l'arthrite rhumatoïde ou encore l'hémorragie cérébrale, il ne semble faire aucun doute que l'atteinte primitive des capillaires est le vrai responsable de l'état actuel du malade.

La difficulté de faire admettre la réalité du rôle déterminant de la lésion capillaire au cours de quelques maladies chroniques vient du fait que cette lésion n'est pas facilement reconnue ou du moins diagnostiquée. Il existe toutefois suffisamment de preuves, tant cliniques qu'ex-

périmentales, pour justifier cette conception que la pathologie du système capillaire constitue un des facteurs fondamentaux dans l'évolution de certaines maladies aiguës ou chroniques.

Dans le domaine pathologique, les résultats que nous avons recueillis par la mesure de la résistance capillaire ne sont encore, malheureusement, que fragmentaires. Ils suffisent amplement, toutefois, à montrer l'intérêt évident que peut présenter l'application clinique de la mesure de la résistance capillaire. Ils permettent de plus d'établir que, même si en raison de la diversité anatomique et physiologique des capillaires cutanés et viscéraux, il n'est pas définitivement prouvé que la mesure de la résistance des capillaires cutanés constitue une évaluation représentative du degré de fragilité des capillaires de divers organes et même pour tous les capillaires des divers tissus capillaires, la résistance capillaire ainsi évaluée permet véritablement de se faire une idée assez précise de la résistance capillaire générale du sujet examiné.

Protocole expérimental

L'unique procédé de mesure à être utilisé au cours de cette expérience a été la technique par pression positive telle que nous l'avons décrite antérieurement. De plus les conditions de mesure sont demeurées absolument identiques et les mêmes que celles qui furent employées au cours de l'expérience précédente (première expérience). Toutefois, en raison du fait que la valeur moyenne du nombre de pétéchies obtenu sur chaque bras, précisément en réduisant l'écart observé entre les résultats, permet une meilleure évaluation de la fragilité capillaire réelle du sujet examiné, la valeur de la résistance capillaire de chaque sujet a été obtenue au cours de cette expérience en faisant la moyenne du décompte des pétéchies observé sur chacun des bras.

Dans le but de rendre notre étude plus uniforme et de permettre éventuellement une classification rationnelle et homologue de nos résultats, nous avons initialement choisi, parmi des patients atteints d'une maladie, des sujets dont le sexe, l'âge et les conditions sociales et économiques pouvaient logiquement être comparés. Or, les variations pathologiques étant de beaucoup plus importantes que les variations physiologiques, il nous est apparu que la résistance capillaire n'était

pas tellement en rapport avec le statut physiologique du patient, mais en réalité et uniquement avec la maladie. Seule, en effet, l'ancienneté de la maladie et son degré de malignité ont paru influencer considérablement sur les perturbations de la résistance capillaire ; étant donc le seul facteur susceptible d'une influence significative, le caractère nosologique sera en conséquence le seul critère à être utilisé dans l'exposition générale des résultats.

Résultats

En raison de l'étendue insoupçonnée des variations pathologiques observées, nous limiterons intentionnellement ici l'exposé de nos résultats en ne rapportant, parmi ceux qui ont été suffisamment étudiés que les cas qui nous sont apparus les plus intéressants.

1. Maladies infectieuses :

La diminution considérable, en milieu hospitalier, des cas de maladies infectieuses aiguës a forcément limité le nombre de nos mesures. Toutefois, la constance des résultats obtenus est suffisante à démontrer l'influence nocive qu'exercent, sur la résistance capillaire, les maladies infectieuses aiguës.

Ainsi la mesure de la résistance capillaire, effectuée à un stade comparable de l'évolution de leur maladie, a montré chez des patients atteints d'otite (cinq cas, valeur moyenne de 10,4 pétéchies), d'amygdalite (cinq cas, valeur moyenne de 11,2 pétéchies), de pneumonie (trois cas, valeur moyenne de 14,3 pétéchies), d'endocardite (deux cas, valeur moyenne de 17,5 pétéchies), de péritonite (trois cas, valeur moyenne de 14,0 pétéchies), de pyélonéphrite (deux cas, valeur moyenne de 14,5 pétéchies), de méningite (deux cas, valeur moyenne de 15,5 pétéchies) et de rhumatisme articulaire aigu (quatre cas, valeur moyenne de 16,5 pétéchies) — confirmant ainsi les résultats de Montgomery (105) —, que la diminution de la résistance capillaire est constante, souvent marquée et durable, persistant en fait durant toute la période d'état de la maladie.

Il semble toutefois que l'importance de la chute de la résistance capillaire est étroitement reliée au degré de morbidité ou de toxicité de la maladie en cause et à la sévérité de l'atteinte de l'état général.

Une telle observation est d'ailleurs vérifiée par l'augmentation souvent considérable de la fragilité capillaire enregistrée au cours des maladies contagieuses (coqueluche, trois cas, valeur moyenne de 16,5 pétéchies ; scarlatine, cinq cas, valeur moyenne de 22,5 pétéchies), dont la répercussion sur l'état général est toutefois dramatique.

Le sort de la résistance capillaire, au cours des maladies infectieuses chroniques, apparaît indiscutablement sous la dépendance de l'équilibre qui existe, au moment de la mesure, entre l'état de santé et de l'état de maladie. Il est évident que les facteurs précédemment mentionnés prennent ici une importance toute particulière, et que l'âge de la maladie, l'incidence de poussées évolutives et l'état général du patient seront les principaux agents conditionnants des perturbations observées.

Il en est ainsi de la tuberculose pulmonaire (dix cas, valeur moyenne de 16,6 pétéchies), de la brucellose (deux cas, valeur moyenne de 14,5 pétéchies), de la syphilis (quatre cas, valeur moyenne de 12,8 pétéchies) et de la maladie d'Osler (deux cas, valeur moyenne de 15,8 pétéchies), où les seules variations significatives ont été enregistrées au cours de l'évolution active de la maladie, ou encore à la suite de perturbations sévères des fonctions métaboliques.

Les perturbations de la fonction capillaire et les changements physiologiques et morphologiques qui accompagnent les processus inflammatoires sont depuis longtemps connus (76, 79 et 152). D'autre part, dans les réactions inflammatoires qui sont dues à l'infection, il existe une atteinte constante de la circulation capillaire : le dernier stade de cette atteinte peut conduire, au cours de certaines infections, à la rupture du ciment intercellulaire avec libération de globules rouges occasionnant ainsi l'inflammation hémorragique.

Or ce phénomène n'est pas nécessairement localisé ou confiné au site d'invasion de l'agent infectieux, mais peut éventuellement s'étendre et atteindre tout le système capillaire, sans que, toutefois, le cycle de l'inflammation en soit pour autant modifié ou, encore, qu'il perde son caractère local pour devenir généralisé. Or, si l'extension régionale de l'atteinte capillaire peut être imputée à une action locale directe des toxines bactériennes ou même des produits tissulaires du

foyer inflammatoire, il ne peut faire aucun doute que sa généralisation relève effectivement d'un mécanisme hormonal : en effet, alors que la résistance capillaire s'effondre dans tous les syndromes malins des maladies infectieuses, elle s'élève au contraire dans les toxicoses du nourrisson.

D'ailleurs l'état de sidération marqué qui, au cours de l'évolution des maladies infectieuses, atteint toutes les fonctions organiques, peut vraisemblablement expliquer l'absence de réponse corticale à l'agression que représente la maladie. La diminution de la résistance capillaire, contemporaine de l'état de prostration sévère qui caractérise la période d'état de toute maladie infectieuse, traduirait donc en définitive l'insuffisance momentanée de la fonction corticale.

Une telle explication s'applique également à l'augmentation de la fragilité capillaire qui peut s'observer au cours de l'évolution des maladies chroniques, où la durée de l'affection conduit nécessairement à l'épuisement progressif des systèmes endocriniens de défense.

2. *Maladies à virus :*

Les maladies à virus se comportent exactement comme les maladies infectieuses aiguës : la mesure de la résistance capillaire chez des patients atteints de rougeole (trois cas, valeur moyenne de 20,2 pétéchies), de poliomyélite (deux cas, valeur moyenne de 13,7 pétéchies) et d'hépatite infectieuse (trois cas, valeur moyenné de 17,5 pétéchies) montre en effet une diminution constante de la résistance capillaire.

L'augmentation de la fragilité capillaire au cours des maladies à virus résulterait vraisemblablement d'un envahissement par le virus des cellules endothéliales de la paroi capillaire, suivi d'une dégénérescence du ciment intercellulaire ; la généralisation de l'infection se ferait d'ailleurs par cette lésion du système capillaire.

3. *Affections endocriniennes :*

La répercussion des affections endocriniennes sur la résistance capillaire, par suite précisément de l'importance que nous avons antérieurement attribuée (95-102) au rôle hormonal dans la régulation du phénomène, présentait certes pour nous un intérêt particulier ; malheureusement nos résultats sont encore une fois ici très fragmentaires.

La résistance capillaire, recherchée au cours de deux maladies d'origine hypophysaire, s'est montrée nettement augmentée dans le syndrome de Cushing ou basophilisme hypophysaire (2,0 pétéchies), alors qu'elle est apparue considérablement abaissée dans la maladie de Simmonds ou cachexie hypophysaire (20,0 pétéchies). Les résultats obtenus concordent d'ailleurs avec les faits recueillis au cours d'expériences précédentes (95-102), l'hyperépiphrie expliquant l'augmentation de la résistance capillaire du syndrome de Cushing et l'hypopituitarisme, la diminution observée dans la maladie de Simmonds.

Il en est de même de la maladie d'Addison (deux cas, valeur moyenne de 24,5 pétéchies), où l'insuffisance surrénale primitive permet d'expliquer la diminution de la résistance capillaire observée.

Dans la maladie de Basedow (quatre cas, valeur moyenne de 18,5 pétéchies), l'augmentation de la fragilité capillaire observée permet également de vérifier les faits expérimentaux antérieurs et d'attribuer à l'hyperthyroïdie les résultats obtenus.

Par contre, contrairement aux résultats obtenus, dans des conditions toutefois différentes, par Beaser et ses collaborateurs (6), des mesures répétées n'ont montré, au cours du diabète non compliqué (20 cas, valeur moyenne de 10,8 pétéchies), aucune modification significative de la résistance capillaire ; il nous est apparu toutefois exister une tendance légère mais indiscutable à une diminution de la résistance capillaire.

Il en est de même au cours du diabète insipide (11,5 pétéchies), où la résistance capillaire a semblé faiblement diminuée ; il n'est pas impossible qu'une telle diminution résulte effectivement de l'absence de la sécrétion posthypophysaire, mais l'unique résultat recueilli ne nous permet actuellement aucune conjecture sérieuse.

L'étude de la résistance capillaire chez un grand nombre de femmes a montré qu'au cours de la ménopause (20 cas, valeur moyenne de 14,6 pétéchies), plusieurs d'entre elles présentaient un certain degré de fragilité capillaire, plus marquée à l'époque prévue des menstruations, et souvent manifestée par une tendance exagérée à développer des lésions ecchymotiques aux moindres contusions.

Nous signalerons enfin avoir toujours trouvé, après splénectomie (quatre cas, valeur moyenne de 2,4 pétéchies) une résistance capillaire nettement élevée.

4. *Troubles circulatoires :*

L'étude de la maladie hypertensive permet de constater qu'environ 20 pour cent des hypertendus présentent une résistance capillaire diminuée (40 cas, valeur moyenne de 11,5 pétéchies).

Cette notion d'une augmentation de la fragilité capillaire, chez les malades hypertendus, n'est pas nouvelle et ne fait que confirmer les nombreuses observations antérieures (6, 17 et 62), dont la plus ancienne semble être de Weissmann (162), qui attribuait le phénomène à une altération de la paroi capillaire résultant d'un déséquilibre du système nerveux autonome.

Il importe de signaler ici qu'au cours de toutes nos mesures, la résistance capillaire ne nous est jamais apparue être en rapport avec le degré d'hypertension : seuls l'ancienneté et le degré de malignité de la maladie hypertensive ont, en effet, influencé de façon significative l'abaissement de la résistance capillaire.

Une telle constatation semblerait appuyer la conception de Page (109) que l'hypertension essentielle n'est pas seulement une maladie qui intéresse spécifiquement le cœur, le rein ou le cerveau, mais plutôt un processus systémique qui, parce que les vaisseaux sanguins de ce tissu seront le siège de changements morbides, affecte effectivement, à un degré plus ou moins marqué toutefois, tous les tissus de l'organisme. Ainsi, quelle que soit la cause première de l'hypertension, le cœur et les vaisseaux deviendront nécessairement touchés avec l'évolution de la maladie. De même, l'hypertension s'accompagne souvent, au cours de son évolution, d'artériosclérose cérébrale, qui est secondairement responsable d'environ 20 pour cent des mortalités chez les sujets hypertendus.

De nombreux travaux ont également insisté sur l'importance de l'augmentation de la fragilité capillaire dans l'occlusion des artères coronaires par apparition d'hémorragies intrapariétales (161), dans les accidents vasculaires coronariens (116) et dans la thrombose ou la rupture d'une artère cérébrale (117). Griffith et Lindaeur (62) ont

particulièrement insisté sur l'importance de l'augmentation de la fragilité capillaire dans l'incidence des accidents vasculaires et ont fait remarquer que les accidents apoplexiques compliqués de paralysie survenaient dans 28 pour cent de cas de fragilité capillaire augmentée et dans seulement deux pour cent de cas de résistance capillaire normale.

L'inévitable échéance de complications nombreuses et variées, qui marquent l'évolution de la maladie, explique donc pourquoi l'ancienneté de la maladie hypertensive et son degré de malignité constituent en fait les facteurs essentiels à être considérés.

Or, puisque les variations de la tension artérielle n'exercent qu'une faible influence sur la pression intracapillaire (79), ce fait présente un intérêt pronostique considérable, surtout si l'on se rappelle (62) que chez les hypertendus, les accidents apoplectiques surviennent dans 25 pour cent des cas si la résistance capillaire est basse, et dans quatre pour cent des cas seulement si elle est normale ; les hémorragies rétiniennes dans 21 pour cent des cas de résistance capillaire diminuée et dans deux pour cent si elle est normale ; la mort subite, enfin, dans dix pour cent de résistance capillaire basse et un pour cent seulement des cas correspondant à une résistance capillaire normale. Si, donc, l'on admet avec Scheinker (137) que les principales modifications histologiques du système vasculaire au cours de l'hypertension intéressent essentiellement les capillaires, il en résulte que la mesure de la résistance capillaire prend un intérêt pronostique particulier dans l'évolution de la maladie hypertensive.

L'étude de la résistance capillaire en fonction des hémorragies oculaires est particulièrement significative. Ainsi les formes d'hypertension avec complications hémorragiques oculaires (quinze cas, valeur moyenne de 18,6 pétéchies) se révèlent constamment par un chiffre de résistance capillaire abaissé. Il en est de même de la rétinite diabétique (huit cas, valeur moyenne de 19,8 pétéchies) où la mesure a toujours indiqué une diminution importante de la résistance capillaire. Enfin si, parmi ces cas, on ne choisit que ceux qui sont non seulement diabétiques mais aussi hypertendus (quatre cas, valeur moyenne de 21,4 pétéchies), on constate que la résistance capillaire s'abaisse un peu plus, — confirmant ainsi les résultats obtenus par Beaser et ses colla-

borateurs (6) —, et davantage encore chez les malades qui présentent des accidents hémorragiques importants du fond d'œil.

Par contre les formes d'hypertension ne se traduisent, au fond d'œil, que par des lésions ischémiques ou exsudatives (trois cas, valeur moyenne de 13,0 pétéchies), ou encore les quelques cas de rétinite diabétique se traduisant seulement par des lésions exsudatives sans aucune hémorragie (trois cas, valeur moyenne de 13,6 pétéchies) ont présenté des chiffres de résistance capillaire beaucoup moins abaissés, montrant par là l'importance particulière qu'il faut attacher à l'ancienneté et au degré de malignité de la maladie en cause.

Il en est de même, d'ailleurs, de l'artériosclérose (dix cas, valeur moyenne de 13,6 pétéchies), où l'abaissement de la résistance capillaire dépend du stade d'évolution de la maladie et de l'existence de complications.

D'autre part, si à l'artériosclérose s'associe l'hypertension (quatre cas, valeur moyenne de 19,4 pétéchies) ou le diabète (quatre cas, valeur moyenne de 20,1 pétéchies), le chiffre moyen de résistance capillaire s'abaisse un peu plus, et davantage évidemment dans les cas qui présentent des accidents hémorragiques importants du fond d'œil.

Enfin, puisque la stase veineuse augmente la pression intracapillaire (cette propriété étant d'ailleurs utilisée pour provoquer la rupture vasculaire dans la méthode de Göthlin), il importait de connaître la répercussion de ses différents aspects pathologiques sur la résistance capillaire.

Après ligature de la veine cave inférieure (deux cas, valeur moyenne de 9,2 pétéchies), les variations de la résistance capillaire générale ne nous sont pas apparues significatives, sans toutefois signifier pour autant que la résistance capillaire locale (qui n'a pas été recherchée), évaluée au niveau des membres inférieurs, n'ait elle-même été perturbée.

Par contre, sur un total de 20 cas de varices idiopathiques, nous avons trouvé à 15 reprises une certaine diminution de la résistance capillaire (valeur moyenne de 10,8 pétéchies). De semblables résultats ont également été observés chez des sujets atteints d'hémorroïdes, où la résistance capillaire est apparue basse (valeur moyenne de 10,2 pétéchies) dix fois sur un total de 15 cas étudiés.

L'étude de la résistance capillaire au cours de la cirrhose (cinq cas, valeur moyenne de 17,5 pétéchies) montre une augmentation constante mais plus ou moins marquée de la fragilité capillaire, et dont l'importance est intimement liée à l'évolution même de la maladie.

Enfin, il en est de même dans l'asystolie ou l'insuffisance cardiaque globale (avec épanchements pleuraux, foie cardiaque, varicosités multiples) où, suivant la gravité de la maladie, la diminution de la résistance capillaire peut occasionnellement s'avérer très marquée (quatre cas, valeur moyenne de 22,6 pétéchies).

Dans l'interprétation de la répercussion des troubles circulatoires sur la résistance des capillaires, il ne peut faire aucun doute que les perturbations observées doivent être directement imputées aux variations mêmes qui surviennent dans la morphologie du système vasculaire ou encore dans la physiologie de la circulation sanguine.

5. *Troubles sanguins :*

Parmi les troubles sanguins susceptibles de modifier la résistance des capillaires, il faut d'abord mentionner les variations du pH qui accompagnent l'acidose et l'alcalose. Or, si de telles variations s'observent généralement au cours de la stase, résultant alors de l'augmentation de la pression, il ne fait aucun doute qu'elles peuvent également intervenir, indépendamment de toute variation de pression, dans d'autres affections.

Ainsi la mesure de la résistance capillaire au cours des malformations congénitales du cœur avec cyanose (cinq cas, valeur moyenne de 13,5 pétéchies), ou des insuffisances cardiaques d'origine pulmonaire (cinq cas, valeur moyenne de 14,2 pétéchies) permet de constater une diminution constante et plus ou moins marquée de la résistance capillaire. Ces deux groupes de maladies s'accompagnant de cyanose, il semble donc que le rôle de la cyanose soit indéniable et, conséquemment, que les variations du pH sanguin (acidose, hypercapnie et anoxie) qu'elle entraîne soient des facteurs très importants à considérer.

Les perturbations de l'hématocrite sont également importantes à considérer et, chez les grands brûlés dont la viscosité du sang est augmentée, il est constant d'observer une diminution plus ou moins marquée de la résistance capillaire (trois cas, valeur moyenne de 14,6 pétéchies).

Au cours des grands déséquilibres électrolytiques qui accompagnent l'hyponatrémie, l'hypochlorémie ou encore l'hypochlorurémie prolongées, il est également possible d'observer une certaine baisse momentanée de la résistance capillaire (deux cas, valeur moyenne de 13,4 pétéchies), avec toutefois retour immédiat aux valeurs normales dès le rétablissement de l'équilibre électrolytique.

Il en est de même également au cours de l'hyperazotémie (cinq cas, valeur moyenne de 12,2 pétéchies), où le retour de la résistance capillaire à sa valeur normale coïncide avec la diminution de l'azotémie.

D'autre part, certaines variations de l'érythrocytémie apparaissent sans aucun doute aussi susceptibles d'influence et, si la diminution de la résistance capillaire observée dans la maladie de Vaquez (deux cas, valeur moyenne de 18,6 pétéchies) doit être imputée à la polyglobulie ou à l'augmentation du nombre de globules rouges, l'anémie (quatre cas, valeur moyenne de 3,0 pétéchies), au contraire, détermine une élévation de la résistance capillaire.

Enfin, pour expliquer les valeurs basses idiopathiques de résistance capillaire observées, sans causes pathologiques apparentes, chez un certain nombre de sujets normaux, on a émis l'hypothèse de l'existence d'une petite diathèse hémorragique latente, qui constituerait en fait une entité essentiellement autonome et indépendante, témoignant d'une véritable maladie du tissu vasculaire. Pour notre part, nous ne croyons pas nécessaire d'évoquer ou d'admettre une telle hypothèse et nous préférons nous en tenir à l'explication antérieurement donnée (première expérience) au sujet de la relation qui semble parfois s'imposer entre la valeur de la résistance capillaire et le type morphologique ou constitutionnel de l'individu.

6. *Maladies de la nutrition :*

La mesure de la résistance capillaire chez des sujets obèses mais soumis à un régime amaigrissant (quatre cas, valeur moyenne de 10,8 pétéchies) a montré une diminution constante, bien que peu marquée, de la résistance capillaire. Il ne peut faire aucun doute ici que les restrictions alimentaires nécessitées par l'ordonnance du régime, si elles ne sont pas totalement responsables, contribuent du moins lar-

gement à expliquer l'augmentation de la fragilité capillaire observée chez ces patients.

L'observation d'une diminution de la résistance capillaire est également constante dans l'arthrite rhumatoïde (dix cas, valeur moyenne de 12,6 pétéchies) — confirmant ainsi les résultats de Warter et de ses collaborateurs (159 et 160) — et dans la goutte (trois cas, valeur moyenne de 10,8 pétéchies). Ces résultats étaient d'ailleurs prévisibles, puisque l'état de vascularisation constitue effectivement un des facteurs essentiels dans le développement du rhumatisme chronique.

7. Avitaminoses :

Au cours du scorbut (trois cas, valeur moyenne de 16,8 pétéchies), la diminution de la résistance capillaire est constante et évolue parallèlement à la chute de l'ascorbémie : les faits cliniques concordent, donc ici parfaitement avec les résultats expérimentaux.

Sans pouvoir toutefois en préciser le mécanisme d'action (probablement par la répercussion de la dyscrasie sanguine sur le système vasculaire), il semble que l'avitaminose ou même l'hypovitaminose K (quatre cas, valeur moyenne de 10,2 pétéchies) détermine également une certaine augmentation de la fragilité capillaire.

Enfin il nous a été possible, au cours d'avitaminoses multiples (six cas, valeur moyenne de 15,3 pétéchies), de mettre en évidence une diminution constante de la résistance capillaire.

Il serait peut-être intéressant de signaler ici qu'avec le traitement approprié, la résistance capillaire retrouve rapidement sa valeur normale.

8. Allergie :

La mesure de la résistance capillaire chez des sujets atteints de rhinite spasmodique a montré, au moment du paroxysme saisonnier, une diminution nette et souvent marquée de la résistance capillaire (quatre cas, valeur moyenne de 15,4 pétéchies), qui a constamment été suivie toutefois, en dehors de la période d'état de la maladie, d'un retour relativement rapide à des valeurs subnormales (valeur moyenne de 9,0 pétéchies).

Il en est de même pour l'asthme (quatre cas, valeur moyenne de 17,1 pétéchies), où la diminution de la résistance capillaire est toute-

fois apparue légèrement plus marquée et sans jamais être suivie, comme dans le cas précédent, d'un retour complet aux valeurs initiales (valeur moyenne de 10,8 pétéchies).

La diminution la plus considérable a cependant été observée dans l'urticaire géant (six cas, valeur moyenne de 20,2 pétéchies), avec toute-fois un retour rapide et complet aux valeurs initiales avec la fin de la poussée causale.

La constante similitude de réaction de la résistance capillaire au cours des affections allergiques oblige d'abord à reconnaître un même mécanisme inducteur, qui doit secondairement être identifié à l'importante libération d'histamine accompagnant tout processus allergique, puisque l'administration d'adrénaline ou de substances antihistaminiques améliore momentanément les valeurs abaissées de la résistance capillaire.

9. *Néoplasies :*

L'étude de la résistance capillaire au cours de la période terminale de la leucémie (trois cas, valeur moyenne de 26,5 pétéchies) a invariablement montré une augmentation considérable de la fragilité capillaire. La spoliation sanguine alors présente, l'atteinte concomittante du système vasculaire et, enfin, le caractère extrêmement toxique qui caractérise la phase terminale de la maladie suffisent amplement à expliquer les résultats obtenus.

De même, l'augmentation de la fragilité capillaire observée au cours de néoplasies primitives du foie (deux cas, valeur moyenne de 15,2 pétéchies) doit être attribuée à un trouble évident de la crase sanguine (hypo-prothrombinémie), que vient ultérieurement aggraver la toxémie cancéreuse au cours de la période cachexique terminale.

10. *Intoxications :*

Comme complément à cette brève analyse des variations pathologiques de la résistance capillaire et pour montrer l'effet possible de certaines intoxications, nous rapporterons ici les observations de Borbely (13), Gorrie (57) et Horne et Scarborough (70, 71 et 136) qui, au cours des manifestations toxiques de la thérapeutique arsénicale, ont effectivement remarqué, compliquée ou non de purpura, une diminution importante de la résistance capillaire.

Discussion

Même s'il ne peut être définitivement prouvé que la mesure de la résistance des capillaires cutanés constitue une évaluation représentative du degré de fragilité des capillaires de divers organes et pas même pour tous les capillaires des divers tissus capillaires, il semble, si l'on s'en rapporte aux nombreuses variations pathologiques étudiées au cours de cette expérience, que malgré la diversité anatomique et physiologique des capillaires cutanés et viscéraux, cette résistance capillaire ainsi évaluée permette de se faire une idée assez précise de la résistance capillaire générale du sujet examiné.

D'autre part la présente expérience aura également servi à montrer que la mesure de la résistance capillaire qui, jusqu'ici, n'a été utilisée en clinique que pour mettre en évidence une augmentation de la fragilité capillaire ou encore pour déterminer l'origine vasculaire d'un syndrome hémorragique ou hémorragipare, peut également être utilisée à rechercher une augmentation de la résistance capillaire qui, elle aussi, peut traduire un état pathologique.

Conclusion

Il ne fait donc aucun doute que l'augmentation de la fragilité capillaire, qui résulte essentiellement d'une altération dans la structure chimique du ciment intercellulaire, est un phénomène fréquent, susceptible de se rencontrer au cours d'affections nombreuses et aussi variées que les maladies infectieuses, le diabète, l'hypertension, les dyscrasies sanguines, l'arthrite rhumatoïde et certaines toxémies. De plus, la lésion capillaire peut elle-même agir éventuellement comme facteur étiologique principal au cours de certaines affections chroniques.

Il est ensuite permis de conclure, de cette brève revue, que les variations pathologiques de la résistance capillaire se font très généralement dans le sens de l'abaissement de la résistance capillaire ou encore de l'augmentation de la fragilité capillaire.

Il semble enfin que, dans l'étude de nombreuses affections et particulièrement dans les affections circulatoires, la mesure de la résistance capillaire s'avère une épreuve extrêmement intéressante, susceptible,

suivant le cas, d'appuyer un diagnostic, de préciser un pronostic ou, enfin, de contrôler une thérapeutique.

TROISIÈME EXPÉRIENCE

Étude clinique des variations pharmacologiques de la résistance capillaire

Il a antérieurement été établi (94) que la résistance capillaire est en réalité une résultante, dont la valeur apparaît toutefois assez constante lorsque les mesures sont effectuées, dans des conditions identiques, chez un même sujet et sur la même région. En dépit de variations individuelles parfois assez importantes, on est cependant justifié de tenir compte des valeurs obtenues par la mesure puisque, comme nous avons pu le constater au cours de l'expérience précédente, les variations pathologiques sont constamment beaucoup plus importantes que les variations physiologiques.

Les variations pathologiques se faisant très généralement dans le sens de l'abaissement de la résistance capillaire ou encore de l'augmentation de la fragilité capillaire, il s'avérait particulièrement intéressant de chercher des agents qui permettraient une réascension des valeurs de la résistance capillaire et, éventuellement, un retour et un maintien aux valeurs normales. L'immense intérêt pratique que soulevait la solution de ce problème a conduit à étudier diverses actions pharmacodynamiques, dont l'activité sur la résistance capillaire peut toutefois autant différer que leur nature chimique.

Cette expérience veut donc considérer l'influence de diverses actions pharmacologiques susceptibles d'améliorer les variations pathologiques ou du moins anormales de la résistance capillaire.

Protocole expérimental

Le principal procédé de mesure à être utilisé au cours de cette expérience a été la technique par pression positive telle que nous l'avons décrite antérieurement. A l'occasion, et comme contrôle éventuel de la méthode employée, la résistance capillaire a aussi été mesurée par la

technique de la pression négative utilisée pour la partie expérimentale (95) de ce travail.

D'autre part, les conditions de mesure sont demeurées absolument identiques et les mêmes que celles employées pour la réalisation des expériences précédentes (première et deuxième expériences).

Enfin, à moins d'indication contraire, les sujets utilisés ont tous été de sexe masculin, et la durée d'observation s'est généralement prolongée sur une période de deux ans.

Résultats

En raison de l'étendue insoupçonnée des variations pharmacologiques observées, nous limiterons intentionnellement ici l'exposé de nos résultats en ne rapportant, parmi celles qui ont été suffisamment étudiées, que les actions pharmacodynamiques qui nous sont apparues les plus intéressantes. De plus, afin de réduire davantage l'analyse de nos résultats, il nous a semblé préférable de grouper ensemble les substances dont l'activité physiologique générale permettait une certaine affinité réciproque.

Enfin, aussi souvent que les conditions s'y sont prêtées, une étude comparée de l'action de ces substances a été faite à la fois sur un terrain physiologique et sur un terrain pathologique, soit chez des sujets sains ou normaux et chez des patients présentant une résistance capillaire anormale primitive ou encore secondaire à une affection causale connue.

1. *Vitamines :*

Par suite de l'étroite corrélation qui a souvent existé au cours de la partie expérimentale de ce travail entre l'étude de l'influence des vitamines C et P sur la résistance capillaire, nous avons pensé intéressant et plus simple d'analyser ici aussi de façon parallèle les résultats obtenus sous l'influence de l'une et l'autre de ces vitamines.

Les sujets utilisés avaient primitivement été répartis en quatre groupes d'au moins douze individus chacun : un premier groupe scorbutique et trois groupes de sujets sains, dont l'un n'a reçu aucun traitement (témoins absolus) et les deux autres ont reçu, suivant le cas,

500 mg d'acide 1-ascorbique synthétique (Redoxon Roche) ou encore un g de catéchine (4392 R.P.).

Une fois leurs valeurs de résistance capillaire bien établies, les sujets scorbutiques ont été soumis aux mêmes traitements que les groupes des individus sains qui recevaient de l'acide ascorbique ou de la catéchine. Tous les traitements ont toujours été administrés par voie orale et en une prise quotidienne unique, dont l'horaire fixe (8 heures du matin) est rigoureusement demeuré constant. Les mesures étaient faites à 7 heures du soir.

Le groupe des sujets scorbutiques comprenait douze patients de sexe masculin, dont l'âge variait entre 45 et 65 ans (âge moyen 57 ans). Tous ces patients présentaient, à leur arrivée, des signes d'insuffisance diététique et de misère physiologique évidents : tous avaient été soumis, depuis quelque temps déjà et pour des raisons variées, à des restrictions alimentaires plus ou moins sévères mais certaines.

Le tableau clinique était classique dans chaque cas : présence d'hémorragies sous-cutanées à la face dorsale des pieds, à la face postérieure de la jambe (mollets) ou de la cuisse, et parfois même aux bras ; apparition de pétéchies dans la majorité des cas ; existence d'hémorragies gingivales dans les cas où les dents étaient encore présentes ; évidence d'hyperkératose périfolliculaire dans quelques cas.

Dans tous les cas, des examens de laboratoire répétés ont exclu la possibilité de toute dyscrasie sanguine ou encore de toute maladie du sang pouvant expliquer la présence des lésions hémorragiques. Bien que l'hématologie ait constamment révélé l'existence d'une anémie légère, le décompte plaquettaire s'est toujours avéré supérieur aux valeurs habituellement rencontrées dans le purpura. De même, si le temps de saignement est apparu légèrement allongé, le temps de coagulation est, par ailleurs, demeuré constamment normal.

De plus nous mentionnerons, comme critère diagnostique décisif, que la teneur plasmatique en acide ascorbique s'est toujours montrée très basse, se chiffrant en moyenne à 0,20 mg par 100 cm³ de plasma, la concentration sanguine normale variant chez les sujets sains, entre 0,6 et 2,5 mg. Nous devons toutefois ajouter ici avoir trouvé très regrettable que, pour cette étude spécifique de l'avitaminose, l'index chimique le

plus exact déficience en acide ascorbique, soit la teneur des leucocytes en acide ascorbique, n'ait pu être réalisé conjointement avec le dosage de l'ascorbémie et la mesure de la résistance capillaire.

D'autre part, le test de saturation (dont le critère est représenté par l'excrétion du tiers de la dose d'acide ascorbique administrée en 24 heures) recherché à quelques reprises a montré que la dose moyenne d'acide ascorbique requise pour saturer les patients a été de 6,5 g (de 4,0 à 9,2 g). Enfin, si l'on veut accepter le critère thérapeutique, il faut ajouter que la seule administration d'acide ascorbique a suffi, dans tous les cas, à enrayer rapidement les symptômes et les signes de scorbut.

Parmi le groupe des individus sains, ou du moins recevant une diète normale, douze d'entre eux furent gardés comme témoins absolus et ne reçurent en conséquence aucun traitement. Il s'est agi encore ici de sujets mâles, dont l'âge pouvait varier entre 59 et 76 ans (âge moyen 64 ans).

Enfin deux groupes de sujets également normaux, de quinze individus chacun, ont respectivement reçu en même temps que les patients scorbutiques de l'acide ascorbique et de la catéchine. Ces deux groupes, de même que le groupe témoin absolu du reste, ont par ailleurs été maintenus à une diète alimentaire normale ; leur moyenne d'âge a été respectivement de 60 ans (48 à 72 ans).

A leur admission, les patients scorbutiques ont incontestablement manifesté une diminution de leur résistance capillaire [valeur moyenne de 17,5 ($\pm 3,60$) pétéchies] : la comparaison des résultats montre en effet que les sujets des autres groupes présentaient moins de huit pétéchies, soit effectivement 5,8 ($\pm 1,80$) pétéchies.

Le traitement à l'acide ascorbique, administré à sept des douze sujets scorbutiques, a été suivi par une amélioration constante de la résistance capillaire et une disparition complète des symptômes et des signes de la maladie : après 12 jours seulement de traitement, la résistance capillaire avait en effet retrouvé des valeurs relativement normales [valeur moyenne de 8,2 ($\pm 2,65$) pétéchies] dans tous les cas.

Par contre l'administration isolée de catéchine n'a entraîné, après dix jours de traitement, aucune variation significative de la résistance

capillaire [valeur moyenne de 16,8 ($\pm 4,20$) pétéchies] et aucune amélioration du tableau clinique de la maladie. Des résultats obtenus après chacune des mesures, il n'a en effet jamais été possible d'attribuer au traitement à la vitamine P toute amélioration évidente dans les valeurs de résistance capillaire.

Chez ces patients toutefois, l'adjonction d'acide ascorbique a rapidement rétabli la résistance capillaire à des variations normales [valeur moyenne de 7,5 ($\pm 3,45$) pétéchies] et s'est accompagnée d'une amélioration immédiate des signes cliniques de l'avitaminose, de sorte qu'à leur départ, tous les patients scorbutiques pouvaient être considérés comme complètement guéris de leur maladie, avec un index pétéchiq ue normal.

Il a enfin été possible d'observer, après comparaison avec les valeurs relativement stables recueillies chez les sujets sains non traités [valeur moyenne de 5,7 ($\pm 2,64$) pétéchies ou 20,5 ($\pm 5,65$) cm de Hg], une légère augmentation de la résistance capillaire chez les individus normaux traités à l'acide ascorbique [valeur moyenne de 3,3 ($\pm 2,86$) pétéchies ou 35,0 ($\pm 7,84$) cm Hg] ou à la catéchine [valeur moyenne de 2,8 ($\pm 2,44$) pétéchies ou 39,2 ($\pm 8,76$) cm Hg]. Cette double action vitaminique, bien qu'importante, apparaît toutefois brève et fugace. La fugacité d'action de l'une ou l'autre vitamine a d'ailleurs été constatée et interprétée au cours de la partie expérimentale de ce travail.

Il résulte donc de ces premières observations que la mesure de la résistance capillaire par la méthode de la pression positive permet de mettre en évidence, comparativement à un groupe d'individus normaux, un décompte pétéchiq ue plus élevé chez des sujets scorbutiques. Or, si l'on admet les résultats obtenus, il devient fort peu vraisemblable, comme l'a suggéré Scarborough (134), qu'une déficience vitaminique P soit en réalité à l'origine des perturbations du système capillaire observées au cours du scorbut. En effet, bien que cet auteur soutienne que, contrairement aux effets de la thérapeutique par la vitamine C, l'administration de vitamine P entraîne une amélioration de la résistance capillaire, indiquant ainsi un besoin préalable en cette vitamine, les résultats obtenus ici n'ont jamais permis de remarquer quelque amélioration à la suite d'un tel traitement. Ces résultats confirment d'ailleurs

parfaitement les résultats antérieurement observés chez les animaux scorbutiques [sixième expérience (96)] et montrent une fois de plus l'apparente inefficacité de la vitamine P en l'absence d'acide ascorbique.

Il semble, d'autre part, que la mesure de la résistance capillaire constitue un très bon indice dans l'appréciation de la lésion vasculaire fondamentale du scorbut : les résultats périodiquement recueillis chez les patients scorbutiques traduisent, en effet, assez fidèlement l'évolution clinique de la maladie. La persistance, dans quelques cas, de valeurs relativement basses de résistance capillaire même après guérison clinique complète du scorbut par une thérapeutique intensive à l'acide ascorbique, semblerait vraisemblablement correspondre à une faiblesse constitutionnelle du système capillaire : il ne serait alors pas impossible qu'une telle faiblesse constitutionnelle du système capillaire prédispose effectivement au scorbut ou du moins en facilite l'éclosion, et les individus ainsi affectés d'une fragilité capillaire exagérée seraient en réalité plus susceptibles, à la suite d'une légère déficience en vitamine C, de présenter le syndrome scorbutique que ceux qui possèdent une meilleure résistance capillaire.

Enfin il ne fait aucun doute que l'association des vitamines C et P exerce, sur le rétablissement des valeurs normales de la résistance capillaire, une action beaucoup plus rapide et plus puissante que l'acide ascorbique administré isolément. Par suite précisément de cet effet favorable obtenu par l'association des deux vitamines, nous avons donc choisi de les utiliser ensemble dans la poursuite de notre étude clinique sur l'influence des vitamines sur la résistance capillaire.

Les substances utilisées ont été, suivant les cas, le C.V.P., le Cepevit ou encore l'Hémocoavit, ce dernier produit se distinguant des deux premiers par l'addition, à l'association des vitamines C et P, de vitamine K. Le tableau I donne d'ailleurs une analyse détaillée de chacune des substances utilisées. Il convient peut-être de souligner ici qu'il ne peut être question, dans l'exposé de nos résultats, de comparer entre elles l'activité antifragilité capillaire de ces substances : ayant antérieurement établi l'action spécifique de la vitamine C et de la vitamine P, notre but, en utilisant ces complexes vitaminiques, a été uniquement de montrer l'importance des variations pharmacologiques de la résistance

TABLEAU I

Composition des différents complexes vitaminiques utilisés

NOM	C.V.P.	CEPEVIT	HÉMOCAVIT
COMPOSITION	Acide ascorbique : 100 mg Citrine (complexe vitaminique P) 100 mg	Acide ascorbique : 200 mg He spéridine chalcone 10 mg Hespéridine méthylchalcone : 10 mg Rutine : 10 mg Esculine : 2 mg	Acide ascorbique : 50 mg Hespéridine méthylchalcone : 25 mg Rutine : 25 mg Esculine : 2 mg Manedione bisulfite de sodium : 5 mg
PRÉSENTATION	Capsule	Comprimé	Comprimé
DOSE	2 capsules 3 fois par jour	1 comprimé 3 fois par jour	2 comprimés 3 fois par jour
FABRICATION	U. S. Vitamin Corporation	Wynlit	Wynlit

capillaire, afin d'attirer l'attention sur l'apport précieux que peut procurer en clinique la connaissance de telles actions pharmacodynamiques.

Ainsi, l'administration de C.V.P. a considérablement amélioré la résistance capillaire d'un groupe de cinq patients atteints d'hypertension artérielle : en moins de huit semaines, les valeurs de résistance capillaire qui étaient initialement très basses (valeur moyenne de 20,6 pétéchies) ont en effet été augmentées à un niveau relativement normal (valeur moyenne de 9,4 pétéchies) et s'y sont maintenues avec l'aide d'un traitement d'entretien correspondant au sixième de la dose initialement administrée. Aucun des sujets traités n'a en aucun temps présenté, du moins au cours de la période actuelle d'observation, le moindre signe de complication vasculaire.

Par contre, dans un groupe témoin de cinq patients également, dont le sexe, l'âge, les conditions socio-économiques et l'état de maladie étaient par ailleurs comparables, deux patients ont présenté, pendant la même période d'observation, l'un une thrombose coronaire et l'autre une hémorragie cérébrale. Il importe de spécifier ici que ces deux groupes de malades (traités et non traités) avaient préalablement été choisis dans une même catégorie d'hypertendus, dont l'évolution de la maladie hypertensive était entièrement comparable, et que tous avaient été également soumis, dès le début de la période d'observation qui devait durer deux ans, aux mêmes restrictions alimentaires et aux mêmes agents sédatifs.

Il en a été de même pour un groupe de vingt patients atteints au même degré d'artériosclérose, où des mesures thérapeutiques communes ont également été imposées aux sujets traités et non traités : en plus d'une diminution du tabagisme, ces patients ont dû se soumettre à une diète pauvre en graisse et en cholestérol et ont été maintenus, pendant toute la période d'observation qui a duré au moins deux ans, à un usage constant de divers médicaments vasodilatateurs.

Tous ces patients ont initialement présenté une résistance capillaire franchement anormale (valeur moyenne de 22,8 pétéchies), qui est demeurée telle et inchangée pendant toute la période d'observation dans le groupe des sujets non traités. Chez ces derniers, des dix sujets initialement mis en observation, quatre ont présenté des accidents

vasculaires cérébraux (trois) ou coronariens (un), dont trois se sont avérés mortels. En dépit d'un traitement médical approprié à leur état, la résistance capillaire a continué à se détériorer chez deux des six patients restants, alors qu'elle est apparue stationnaire chez les autres.

Chez les dix patients du groupe traité par contre, aucune mortalité n'a été enregistrée pendant toute la durée de l'observation. Un seul patient a présenté, après 22 mois de traitement, un accident vasculaire cérébral léger, dont il a rapidement récupéré d'ailleurs. Il semble donc indiscutable, avec à l'appui d'ailleurs les observations de Pomeranze (122), que la médication antifrabilité capillaire peut, dans le traitement de l'artériosclérose, jouer un rôle adjuvant important et, d'une façon générale, être avantageusement utilisé en gériatrie.

Enfin, bien que le traitement soit demeuré le même que précédemment, il s'est toutefois avéré moins efficace que dans les cas d'hypertension : six patients seulement sur dix ont en effet retrouvé, après douze semaines de traitement intensif, des chiffres passablement normaux de résistance capillaire (valeur moyenne de 10,2 pétéchies). Ces derniers, maintenus à un traitement d'entretien correspondant au tiers de la dose initiale, ont par la suite conservé des valeurs relativement stables de résistance capillaire. Quant aux quatre derniers patients, ils n'ont montré, en dépit d'un traitement forcé prolongé, aucune diminution significative de leur fragilité capillaire.

Enfin, il serait peut-être intéressant de mentionner ici que l'administration de facteurs vitaminiques C et P chez des patients présentant, à la suite d'hypertension, d'artériosclérose ou de diabète, de légers troubles vasculaires du fond d'œil, a été suivie dans la grande majorité des cas par une amélioration subjective et objective impressionnante des troubles observés. Nos observations confirment donc les résultats que certains auteurs (50, 89, 92, 118 et 180) ont semblé obtenir dans des conditions analogues.

Au cours du diabète, il nous est apparu que la résistance capillaire n'était pas tellement en rapport avec le degré d'hyperglycémie, mais que, plutôt, l'ancienneté de la maladie et son degré de malignité influaient considérablement sur l'abaissement de la résistance capillaire. Afin

toutefois de rendre notre étude la plus précise possible, nous avons également réparti dans un groupe témoin et dans un groupe traité, d'une part, cinq patients dont le diabète pouvait être bien contrôlé par le seul régime alimentaire (valeur moyenne de 12,4 pétéchies) et, d'autre part, cinq autres patients où l'insuline était, depuis quelque temps déjà, nécessaire pour équilibrer un diabète plus ancien et plus sévère (valeur moyenne de 18,2 pétéchies). Chez tous ces patients, des mesures ont été prises en fonction de leur catégorie respective pour assurer, pendant au moins la période d'observation, qui a duré douze mois, le contrôle le plus rigoureux de la maladie.

Dans le groupe traité, tous les sujets dont le diabète n'était équilibré que par des mesures diététiques, l'administration de Cepevit, en conformité d'ailleurs avec les résultats antérieurement obtenus par Rudy (128), a permis une réascension rapide de la résistance capillaire, qui a retrouvé ses valeurs normales (valeur moyenne de 7,9 pétéchies) après quatre semaines à peine de traitement.

Par contre, chez les cinq patients astreints à l'insulinothérapie, seuls deux d'entre eux ont paru bénéficier, après huit semaines de traitement, d'une augmentation importante de leur résistance capillaire (valeur moyenne de 10,6 pétéchies). Des trois sujets restants, deux ont continué à présenter le même degré de fragilité capillaire, alors que le troisième accusait une amélioration légère et instable de sa résistance capillaire. Dans aucun de ces cas, l'augmentation des doses d'insuline n'a réussi à améliorer les courbes de résistance capillaire. Par ailleurs, aucun des patients traités au Cepevit n'a présenté, au cours de la durée de la période d'observation, de signes de rétinopathie ni non plus de toute autre complication vasculaire.

Dans le groupe des individus témoins par contre, trois des cinq patients recevant de l'insuline ont présenté à un moment donné une ou plusieurs des complications vasculaires classiques du diabète : un patient a même succombé à des complications rénales, après avoir fait une hypertension sévère associée à des perturbations vasculaires importantes. Deux autres patients ont également présenté certains signes de rétinopathie et, à des degrés divers, quelques épisodes de troubles circulatoires des membres inférieurs. Si l'on tient compte du fait que

les deux derniers sujets de ce groupe ont continuellement conservé, tout au cours de la période d'observation, une augmentation définitivement anormale de leur fragilité capillaire, il faudrait peut-être imputer, partiellement du moins, à un contrôle insuffisant de la maladie par suite, par exemple, d'une déviation prolongée au régime alimentaire recommandé, l'incidence et la précipitation des complications vasculaires observées.

Il reste toutefois que, chez les patients soumis au seul régime alimentaire et non traités à l'insuline, il n'est pas possible, même en présence d'un diabète parfaitement équilibré et sous contrôle, d'observer quelque amélioration spontanée de la fragilité capillaire.

Au cours de la ménopause, il est également fréquent de constater une augmentation de la fragilité capillaire, qui se manifeste souvent par une tendance exagérée à la production d'ecchymoses, particulièrement marquée à la période prévue des menstruations. Un groupe de huit patientes, où un tel syndrome put en toute certitude être mis en évidence (valeur moyenne de 14,6 pétéchies), fut donc subdivisé en deux sous-groupes égaux pour étudier de façon spécifique l'influence possible d'une médication vitaminique antifrabilité capillaire sur un tel phénomène. Il est nécessaire de mentionner ici qu'au moment du diagnostic, aucun traitement n'avait jamais été tenté pour améliorer l'état de ces patientes.

Or la médication vitaminique a, ici également, hautement amélioré l'état de résistance capillaire anormale observé chez ces patientes : l'administration de Cepevit a en effet été suivie, après six à huit semaines de traitement d'une disparition presque complète de la tendance ecchymotique et d'une réascension de la résistance capillaire à des valeurs comprises entre les limites normales (valeur moyenne de 8,4 pétéchies).

L'absence de traitement, chez les patientes du groupe témoin, n'a évidemment entraîné aucune modification des signes observés. Par contre, l'administration d'une thérapie hormonale appropriée, que nous avons crue indiquée de tenter par suite de la nature même du syndrome en cause, s'est accompagnée d'une amélioration immédiate considérable de la résistance capillaire (valeur moyenne de 7,8 pétéchies). De plus,

si à l'hormonothérapie on associe le traitement au Cepevit antérieurement utilisé, on assiste alors à une correction drastique (valeur moyenne de 6,2 pétéchies) de l'exagération de la fragilité capillaire déterminée, chez ces patientes, par le syndrome ménopausique.

Chez un groupe de dix patients atteints d'arthrite rhumatoïde (valeur moyenne de 15,8 pétéchies), l'administration de Cepevit, conformément aux résultats obtenus par Ekman (41) et Ludwig (88), a également déterminé une amélioration importante de la résistance capillaire : la réponse au traitement n'est toutefois apparue manifeste qu'après quatre semaines et chez des patients d'ailleurs où les valeurs de résistance capillaire étaient déjà initialement subnormales. Chez les six patients restant où la fragilité capillaire était définitivement anormale, les courbes de résistance capillaire ont d'abord progressivement atteint des valeurs subnormales pour finalement retrouver, après une période variable comprise entre huit et seize semaines, des chiffres franchement normaux, qui se sont d'ailleurs maintenus tels pour le reste de la période d'observation sous l'influence d'un traitement d'entretien correspondant au sixième de la dose initialement administrée.

D'autre part, si chez les individus témoins, l'absence de traitement ne peut vraisemblablement modifier l'augmentation de la fragilité capillaire présente, l'action de la thérapeutique anti-arthritique elle-même peut cependant influencer sur l'état de la résistance capillaire. Ainsi sur un total de dix patients, six on recouvré, après une période variant entre quinze et trente semaines de traitement spécifique, des valeurs normales de résistance capillaire, alors que trois autres présentaient, pendant le même temps, des valeurs subnormales (valeurs comprises entre 8,5 et 10,5 pétéchies) et un seul conservait des chiffres manifestement anormaux.

Il ne fait aucun doute que, dans ces cas, le traitement à la cortisone (ou un de ses dérivés) ou encore à la corticotrophine est de beaucoup le plus puissant et le plus rapide à améliorer l'état de la résistance capillaire. Ici toutefois encore, il faut tenir compte de l'ancienneté de la maladie qui pourra rendre la réponse de la résistance capillaire plus réfractaire au traitement. C'est pourquoi, après avoir à maintes reprises constaté les bienfaits de l'association à la cortisone du traitement

vitaminique, il peut s'avérer utile que nous signalions l'effet synergique puissant que peut exercer une telle combinaison sur le rétablissement de la résistance capillaire du patient arthritique.

L'action des salicylates, dont le relai hypophysaire est connu, est également très importante, mais la crainte d'un surdosage, qui peut effectivement conduire à une augmentation de la fragilité capillaire (sixième expérience), doit nécessairement limiter leur emploi intempestif. Leur association à la cortisone et au traitement vitaminique, tout en permettant de réduire avantageusement leur dose, augmente toutefois considérablement l'activité d'un tel traitement anti-arthritique ainsi combiné.

Si, donc, l'on admet que le problème essentiel, dans la pathogénèse du rhumatisme, réside dans les modifications de l'apport sanguin, dont la charge principale doit effectivement être dévolue aux petits vaisseaux, artérioles et capillaires surtout, ou du moins si l'on convient d'attribuer à une insuffisance d'apport sanguin et à une altération des vaisseaux dont dépend celui-ci une part des responsabilités dans la genèse et l'évolution des manifestations arthrosiques, l'idée d'une triple association de glucocorticoïdes, de salicylates et des facteurs vitaminiques C et P prend, du point de vue pratique, une importance toute particulière, non seulement dans le redressement des valeurs de la résistance capillaire, mais surtout dans la récupération de la fonction normale du système capillaire.

L'observance d'un régime amaigrissant sévère et mal balancé peut également entraîner une diminution importante de la résistance capillaire. Il ne fait aucun doute que, dans ces cas, les restrictions alimentaires imposées contribuent largement à provoquer le syndrome observé.

Chez deux patientes obèses où l'unique symptôme était une augmentation importante de la fragilité capillaire (valeur moyenne de 15,8 pétéchies), l'addition au régime d'une forte dose de C.V.P. a été rapidement suivie en effet, après à peine deux semaines de traitement, d'un retour de la résistance capillaire à des valeurs normales (valeur moyenne de 7,8 pétéchies). La substitution par une dose d'entretien équivalente à la moitié de la quantité initialement administrée a, par

la suite, suffi à maintenir une résistance capillaire normale aussi longtemps que les restrictions alimentaires imposées par le régime amaigrissant avaient été jugées nécessaires.

Il est évident que, chez les deux patientes du groupe témoin, l'augmentation de la fragilité capillaire a persisté aussi longtemps qu'un supplément vitaminique identique ou comparable ait été ajouté au régime.

Des mesures ont finalement été faites au cours d'affections allergiques ou anaphylactiques, soit plus spécifiquement chez des sujets souffrant de coryza spasmodique (fièvre des foins) ou encore d'asthme. Aucun des sujets en cause n'avait encore reçu, au début de la période d'observation, de thérapeutique spécifique de désensibilisation.

Dans le groupe des sujets non traités, le paroxysme saisonnier du coryza spasmodique s'est constamment accompagné, chez chacun des cinq sujets étudiés, d'une augmentation nette et importante de la fragilité capillaire (valeur moyenne de 20,1 pétéchies). En dehors de l'épisode saisonnier, cependant, les valeurs de résistance capillaire redeviennent subnormales, sans toutefois jamais s'avérer parfaitement normales (valeur moyenne de 10,4 pétéchies). Il en est de même, d'ailleurs, des sujets qui ont été désensibilisés à l'aide de leurs antigènes spécifiques : il se produit au moment prévu pour le paroxysme une légère exacerbation de la fragilité capillaire qui tranche particulièrement sur les valeurs subnormales enregistrées en tout autre temps.

Chez les asthmatiques, au contraire, la résistance capillaire demeure constamment anormale, même en pleine période d'accalmie ou en dehors de tout état de crise. L'administration d'adrénaline ou de substances antihistaminiques détermine toutefois, comme dans le cas des coryzas spasmodiques d'ailleurs, une amélioration évidente momentanée de la résistance capillaire, montrant ainsi l'importance du rôle joué par l'histamine dans la chute de la résistance capillaire observée au cours des affections anaphylactiques.

Dans le groupe des individus traités, l'administration d'Hémocoavit, en accord avec les résultats de Saylor (130), améliore de façon significative la diminution de la résistance capillaire observée au cours du paroxysme du coryza spasmodique (valeur moyenne de 12,3 pétéchies)

et ramène à la normale les valeurs enregistrées en dehors des crises (valeur moyenne de 8,1 pétéchies). L'effet de l'Hémocoavit est beaucoup plus marqué, toutefois, chez les sujets qui ont préalablement été désensibilisés.

Il reste difficile, cependant, de déterminer si c'est l'amélioration de la résistance capillaire qui améliore l'état allergique, ou encore si c'est l'amélioration de l'état allergique qui améliore la résistance capillaire. Bien que la première partie de cette alternative ait été expérimentalement prouvée (72), il semble certes logique de penser qu'en fait, les deux phénomènes peuvent indifféremment influencer l'un sur l'autre.

Chez le groupe des patients asthmatiques, où la résistance capillaire est constamment apparue anormale, avec, évidemment, paroxysme occasionnel au moment des crises, la thérapeutique à l'Hémocoavit est parvenue, après quatre à six semaines seulement de traitement, à rétablir une résistance capillaire normale et même à maintenir, avec une dose d'entretien de moitié moindre, des valeurs sensiblement normales pour le reste de la période d'observation. De plus, tous les sujets traités ont paru largement bénéficier, depuis l'institution du traitement à l'Hémocoavit, d'une amélioration clinique évidente de leur maladie. Une constatation identique, qui a déjà d'ailleurs été faite antérieurement au sujet de l'arthrite rhumatoïde, peut également s'observer au cours du traitement par la cortisone ou l'un de ses dérivés.

Il semble donc indiscutable qu'il faille attribuer à l'action du composé vitaminique utilisé l'obtention des résultats favorables observés au cours des affections allergiques ici étudiées. Des résultats comparables ont d'ailleurs été enregistrés par Jersild (75), Hiramatsu (68) et Kugelmass (80) au cours de purpuras allergiques, où un traitement à la vitamine P a également produit une amélioration importante de la résistance capillaire.

De nombreux travaux ont enfin été faits récemment sur l'état de fragilité capillaire déterminé par une exposition prolongée aux rayons X ou encore un traitement prolongé de röntgenthérapie. Or, si les résultats obtenus en laboratoire sont en général défavorables (25, 29 et 67) ou peu satisfaisants (23, 42 et 43), tous les rapports cliniques où les traitements ont été insuffisants semblent au contraire excellents (144,

146, 147, 149 et 150). Nos résultats personnels, bien que fragmentaires, sont entièrement concordants et témoignent de l'efficacité du double traitement vitaminique à améliorer l'état de fragilité capillaire déterminé par l'irradiation. Pour notre part, l'emploi d'une telle médication antifrabilité vasculaire nous a surtout paru indiquée et efficace dans les cas de néoplasies digestives, génitales ou urinaires soumis à la roentgenthérapie.

Il semble qu'on doive attribuer les échecs observés en laboratoire aux doses élevées des radiations et à l'insuffisance du prétraitement : quand, en effet, les quantités de rayons utilisés ne sont pas excessives et que le traitement à des doses suffisantes de vitamines C et P est amorcé suffisamment longtemps avant l'exposition aux radiations, il est constamment possible de constater la réalité de l'action protectrice de la médication. Pour certains auteurs (110), il s'agirait même là d'une propriété commune à toutes les substances à activité vitaminique P.

Pour que le traitement vitaminique puisse exercer une action protectrice efficace, il importe donc que son administration soit commencée précocement, et c'est à cette condition seulement qu'il sera susceptible, en clinique, d'améliorer la fragilité capillaire et, au laboratoire, de diminuer le taux de mortalité des animaux traités : ainsi utilisé, le traitement vitaminique pourra même augmenter la tolérance de tumeurs à l'irradiation de contact (148).

De nombreuses observations ont également démontré que l'administration d'une médication identique déterminait, au cours du purpura d'origine vasculaire (4, 30, 80, 114, 131 et 132), une amélioration importante de la résistance capillaire et des manifestations cliniques de la maladie, alors que dans le purpura thrombocytopénique idiopathique cependant, le même traitement ne semblait apporter que des résultats équivoques (4, 128 et 133) ou pour le moins non satisfaisants (86, 156 et 157). Dans l'intoxication arsénicale, par contre, que cette dernière soit accompagnée (70 et 71) ou non (136) de purpura, le traitement vitaminique antifrabilité vasculaire a constamment produit une augmentation rapide de la résistance capillaire. Il en a été de même également chez des patients à système capillaire fragile présentant des

hémoptysies de nature inconnue, où l'administration du même traitement a entraîné, avec une élévation de la résistance capillaire, une amélioration nette de la symptomatologie clinique (75 et 140).

Enfin, de nombreuses expériences cliniques ont montré le rôle adjuvant considérable que pouvait exercer le double traitement vitaminique sur les perturbations du système capillaire engendrées par des affections aussi variées que les maladies infectieuses (78), les infections respiratoires (10), les maladies à virus (26, 27 et 28), les maladies de la peau (53, 54, 55 et 56) et aussi les œdèmes néoplasiques (85).

Il semble donc possible de conclure, à la suite de ces quelques observations, qu'une thérapeutique isolée ou associée aux vitamines C et P constitue effectivement un facteur pharmacologique puissant de variation de la résistance capillaire et également de la perméabilité capillaire (12 et 107). L'intérêt pratique que présente l'application clinique d'une telle propriété a été rendu évident par l'efficacité de ces substances à corriger, chez divers groupes de patients, un grand nombre des variations anormales ou pathologiques de la résistance capillaire. La constitution de groupes témoins non traités, par le constant parallélisme qu'elle apporte, fait d'ailleurs ressortir davantage l'importance du rôle des facteurs vitaminiques C et P dans la correction ou le réajustement de la fragilité capillaire anormale.

De plus, comme l'ont signalé Scarborough et Bacharach (135), l'augmentation de la résistance capillaire déterminée par l'administration orale de l'une de ces substances vitaminiques ne s'accompagne d'aucune perturbation évidente de la circulation tant générale que cutanée. En fait, il ne nous a jamais été donné d'observer, en aucun moment de l'administration du traitement, le moindre effet secondaire qui aurait pu représenter une contre-indication à utiliser certaines de ces substances antifrabilité capillaire aux doses parfois très élevées que nous avons prescrites, ou encore pour la durée souvent très longue que nous avons exigée du traitement. Le caractère absolument inoffensif de Wilson et De Eds (164) qui, ayant maintenu de jeunes rats, pendant 200 jours, à une diète contenant un pour cent de leur poids en facteurs vitaminiques P, n'ont jamais pu mettre en évidence, soit par l'étude de la courbe de croissance ou du poids des différents organes, soit par

l'examen macroscopique ou microscopique des différents tissus, aucune trace de lésion cumulative qui aurait pu éventuellement être imputable à la haute concentration du traitement utilisée.

Il ressort donc que, dans les syndromes qui s'accompagnent d'une atteinte à l'intégrité capillaire normale, l'administration de substances vitaminiques douées d'activité antifrabilité capillaire s'avérera toujours un moyen extrêmement sûr et souvent un procédé extrêmement efficace à corriger l'anomalie présente. Il est nécessaire, toutefois, de mentionner ici que la nature même de l'entité morbide à laquelle est rattachée la lésion capillaire influe d'une manière déterminée sur le temps d'apparition et le degré de l'amélioration de la résistance capillaire, comme, d'ailleurs aussi, la voie d'administration utilisée sera susceptible de modifier la réponse de l'organisme à la thérapeutique instituée, et c'est précisément, croyons-nous, la relative lenteur d'action de la médication instituée, qui a fait conclure à certains auteurs (1 et 7) à l'inefficacité des substances utilisées.

(A suivre.)

ANALYSES

J. THIODET, A. FOURNIER et P.-L. BUTORI. **Bilharzioses.**

Encycl. méd.-chir., Maladies infectieuses et parasitaires, 8111 A¹⁰ (9-1960), 12 pages, 8 figures.

Les bilharzioses sont des affections parasitaires provoquées par des trématodes du genre *Schistosoma*, dont trois espèces sont pathogènes pour l'homme : *S. hæmatobium*, *S. Mansoni*, *S. Japonicum*.

C'est une maladie grave qui finit, du fait des complications, par entraîner la mort en l'absence d'une thérapeutique active et valable et lorsque le malade habitant dans une zone infectée est l'objet d'infestations importantes et répétées.

Après une période d'invasion ou « stade toxémique », dont l'intensité est variable selon les schistosomoses, surviennent les signes de localisation propres à chaque espèce qui constituent la période d'état et réalisent autant de syndromes bilbarziens : vésico-urinaires, hépatospléniques, intestinaux, etc.

Le lecteur trouvera dans ce chapitre une étude étiologique, pathogénique, anatomopathologique, diagnostique et thérapeutique très complète de cette parasitose.

P. MELNOTTE. **Dysenterie bacillaire.** *Encycl. méd.-chir.*, Maladies infectieuses et parasitaires, 8026 A¹⁰ (9-1960), 6 pages.

Aujourd'hui, l'étiologie précise de la « dysenterie bacillaire » est nettement établie ; elle est due à un groupe spécial d'entérobactéries : les Schigelles.

Depuis l'avènement des antibiotiques, les schigelloses peuvent être efficacement traitées et la maladie que Trousseau considérait autrefois comme la plus grave des maladies infectieuses n'est plus actuellement ni pour le clinicien, ni pour l'épidémiologiste un souci majeur. Il n'en reste pas moins vrai que l'incidence épidémiologique des schi-

gelloses est encore assez importante au Congo belge, au Maroc, aux États-Unis, au Japon, et, plus près de nous, aux Pays-Bas, en Espagne et en Yougoslavie. Il est donc intéressant de connaître les différentes formes cliniques de la maladie, les modalités de la thérapeutique et surtout, les mesures prophylactiques qui, dans les régions à hygiène déficiente, les camps de prisonniers, les chantiers de travailleurs permettront de lutter contre les porteurs de Schigelles et d'éviter les épidémies.

D. JANKE. **Actinomycose.** *Encycl. méd.-chir.*, Maladies infectieuses et parasitaires, 8123 A¹⁰ (9-1960), 10 pages, 5 figures.

L'actinomycose due à des actinomycètes anaérobies agissant souvent en symbiose avec des germes aérobies, est une affection rarement contagieuse, frappant l'homme et les animaux, et caractérisée par la formation d'abcès et une sclérose tissulaire progressive.

De l'actinomycose, on rapproche les nocardioses et les streptomycoses.

L'auteur envisage ici successivement :

— l'étude morphologique et physiologique des principaux germes en cause chez l'homme : *actinomyces israeli*, *nocardia asteroides*, et *streptomyces albus* ;

— l'étude clinique de l'actinomycose dans ses différentes localisations cervico-faciale, pulmonaire, cutanée, etc. : celle des nocardioses et des streptomycoses qui sont beaucoup plus exceptionnelles ;

— enfin, le traitement sulfamidé et antibiotique, avec les indications spécifiques de chacune de ces trois affections.

E. de LAVERGNE et J. SCHMITT. **Mélioïdose.** *Encycl. méd.-chir.*, Maladies infectieuses et parasitaires, 8036 C¹⁰ (9-1960), 4 pages.

Au cours de ces dernières années, le brassage des populations, les rapatriements d'Indochine notamment, ont entraîné l'éclosion de cas dits « autochtones » et cette infection, autrefois essentiellement tropicale, est désormais implantée en France.

La communauté antigénique étroite avec l'agent de la morve, et son tableau clinique extrêmement polymorphe en font une maladie difficile à diagnostiquer, et pour laquelle la précision du diagnostic est d'autant plus importante que les thérapeutiques actuelles ont permis de renverser complètement le pronostic, autrefois fatal.

Il n'est pas besoin d'insister plus sur l'intérêt que va présenter cette refonte, aux yeux des cliniciens.

P. MELNOTTE. **Brucellose.** *Encycl. méd.-chir.*, Maladies infectieuses et parasitaires, 8038 A¹⁰ et C¹⁰ (9-1960), 16 pages.

Sous le vocable unique de brucellose sont groupés la maladie humaine (fièvre de Malte ou mélitococcie) et l'avortement épizootique des bovidés ; l'homme n'est, en effet, qu'un intrus dans le cycle de l'infection brucellique.

Maladie endémique à prévalence saisonnière, la brucellose est, par ses réservoirs de virus animaux, une maladie professionnelle sanctionnée par une législation spéciale.

C'est une maladie à prémunition qui exige une thérapeutique adaptée à chaque phase de la maladie (antibiotiques dans la brucellose aiguë, désensibilisation dans la brucellose chronique).

Enfin, c'est une maladie dont la prophylaxie est difficile car elle se heurte à des difficultés de dépistage et d'extirpation qui sont essentiellement d'ordre économique.

Le lecteur trouvera ici une étude clinique, thérapeutique, épidémiologique et prophylactique très complète de la brucellose.

J.-J. DUBARRY. **Affections fonctionnelles des voies biliaires.**

Encycl. méd.-chir., Foie, 7044 D¹⁰, D³⁰, D⁵⁰ (10-1960), 18 pages, 14 figures.

Le cadre des cholécystites chroniques a brusquement éclaté ces dernières années, pour faire place, à côté d'atteintes infectieuses et organiques, à un groupe très vaste d'affections fonctionnelles classées sous le titre de dyskinésies biliaires. De diagnostic difficile, de traitement délicat, ces troubles fonctionnels méritent d'être parfaitement connus !

Agir sur le terrain allergique, psychique, endocrinien, sur les dystonies neuro-végétatives, savoir s'intéresser à ces malades souvent petits psychopathes, recourir aux cures thermales et à la climatologie et n'envisager la chirurgie qu'en dernier ressort, voilà ce que nous expose avec un grand discernement et une grande clarté J.-J. Dubarry dans cette refonte.

L. BRUMPT. **Fièvre fluviale du Japon et Fièvre Q.** *Encycl.*

méd.-chir., Maladies infectieuses et parasitaires, 8105 F¹⁰ et G¹⁰ (9-1960), 6 pages.

Cette affection, traitée dans le premier fascicule, est déterminée par *Rickettsia tsutsugamushi* et transmise par les larves de *Trumbicula*, sévit à l'état endémo-épidémique dans tout l'Extrême-Orient continental.

Après une étude détaillée du germe, des réservoirs de virus et des causes épidémiologiques, l'auteur envisage dans ce chapitre les signes cliniques de cette fièvre typho-exanthématique, son évolution et ses complications pulmonaires, cardiaques et neurologiques, son diagnostic clinique et biologique, enfin son traitement et les mesures prophylactiques individuelles et générales qui peuvent être mises en œuvre pour prévenir cette affection souvent mortelle.

Le second fascicule traite de la fièvre Q, qui est une zoonose cosmopolite dont il serait souhaitable que la prophylaxie soit coordonnée par une législation internationale.

Ce chapitre, consacré à cette maladie infectieuse endémo-épidémique et contagieuse, caractérisée le plus souvent par une pneumopathie aiguë, comporte une étude clinique, étiologique et diagnostique très complète.

LIVRES REÇUS

- Traitement des maladies de la rate.**
Jean OLMER. *G. Doin & Cie, Paris, 1961.*
- Précis de chimie biologique. Tome II.** J.-E. COURTOIS et R. PERLES. *Masson & Cie, Paris, 1961.*
- Analyse immuno-électrophorétique.**
P. GRABAR et P. BURTIN. *Masson & Cie, Paris, 1961.*
- Les troubles fonctionnels uréthro-vésicaux en gynécologie.** XX^e Assises françaises de gynécologie, Limoges, juin 1960). *Masson & Cie, Paris, 1961.*
- Les fonctions de nidation utérine et leurs troubles.** (Colloque de la Société nationale, Bruxelles, juin 1960). *Masson & Cie, Paris, 1961.*
- Schémas de travaux pratiques. Myologie, angiologie, névrologie, topographie.** Fascicules III et IV. Docteur Claude LIBERSA. *Vigot Frères, Paris, 1961.*
- Schémas de travaux pratiques d'ostéologie et d'arthrologie.** Fascicules I et II. Docteur Georges OLIVIER. *Vigot Frères, Paris, 1961.*
- Le parasitisme en pathologie aviaire.**
Jacques EUZÉBY. *Vigot Frères, Paris, 1961.*
- Pratique anthropologique.** Docteur Georges OLIVIER. *Vigot Frères, Paris, 1961.*
- Le diagnostic précoce des affections abdominales aiguës.** Sir Zachary COPE. *Vigot Frères, Paris, 1961.*
- Guide pratique d'interprétation radiologique.** R. TRIAL et A. RESCANIÈRES. *Vigot Frères, Paris, 1961.*
- Vade-mecum de thérapeutique infantile.** G. MOURIQUAND et D. DECHAVANNE. *Vigot Frères, Paris, 1961.*
- La fertilité cyclique de la femme.**
J.-G.-H. HOLT. *Vigot Frères, Paris, 1961.*
- De la diagno-thérapie médicale pratique du cancer du rectum.** Docteur Max FILIPPI. *Vigot Frères, Paris, 1961.*
- Le traitement de la paralysie faciale après fracture du rocher.** G.-F. GREINER, G. KLOTZ et J. GAILLARD. *Librairie Arnette, Paris, 1961.*

- Les névroses.** Pierre LÔO. *Vigot Frères*, Paris, 1961.
- La physiologie des sinus.** L. FLOTTES, P. CLERC, R. RIU et F. DEVILLA. *Librairie Arnette*, Paris, 1961.
- Les feuillets d'obstétrique.** J. SCHACHTER. *Librairie Maloine, S. A.*, Paris, 1961.
- Échec au cholestérol.** P. JACQUEMART. *Librairie Maloine, S.A.*, Paris, 1961.
- Dermatoses eczémateuses des mains et accidents du travail.** E. DAUBRESSÉ. *Librairie Maloine, S.A.*, Paris, 1961.
- Gynécologie pratique.** P. LUMBROSO. *Librairie Maloine, S.A.*, Paris, 1961.
- Groupes sanguins et tempéraments.** Léone BOURDEL. *Librairie Maloine, S.A.*, Paris, 1961.
- Précis de médecine d'urgence.** R. JOLY et R. GILLY. *Librairie Maloine, S.A.*, Paris, 1961.
- Journées thérapeutiques de Paris, 1960.** Professeur LËPER et professeur MERGER. *G. Doin & Cie*, Paris, 1961.
- Nouvelle pratique chirurgicale illustrée. Fascicule XVI.** Jean QUÉNU. *G. Doin & Cie*, Paris, 1961.
-

REVUE DES LIVRES

Précis de chimie biologique, par J.-E. COURTOIS, professeur de chimie biologique à la Faculté de pharmacie de Paris, pharmacien de l'Hôpital Laënnec, et R. PERLÈS, assistant à la Faculté de pharmacie de Paris, pharmacien des Établissements nationaux de Charenton-Saint-Maurice. Préface du professeur P. FLEURY. Tome II. Un volume de 620 pages, avec 52 figures et 61 tableaux (16,5×21,7). Cartonné toile demi-souple : 46 nf. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI^e).

Le tome I du *Précis de chimie biologique*, paru en 1959, était consacré à l'étude des enzymes, éléments minéraux, caroténoïdes et glucides. Le tome II est réservé à celle des lipides, hormones stéroïdes et protides. Comme dans le premier volume, chaque groupe de constituants biochimiques est envisagé sous ses multiples aspects : propriétés physiques et chimiques, méthodes analytiques de recherche et de dosage, métabolisme normal et pathologique, importance en chimie clinique. L'ouvrage se termine par l'exploration fonctionnelle des principaux organes ou humeurs : rein, foie, tube digestif, thyroïde, lait, sperme, liquide céphalo-rachidien, etc. . . .

Les auteurs ont tenu à mettre le lecteur au courant des plus récentes acquisitions de la chimie biologique, tant sur le plan de la biochimie générale que sur celui de la biochimie clinique.

Ainsi, la biogénèse des phospholipides, des acides nucléiques, des porphyrines, des hémoglobines anormales, est décrite de façon précise.

En chimie clinique des développements substantiels sont consacrés aux transaminases, aux aldolases, à la carence protéique, aux amino-aciduries, à la phénylcétonurie, à la thrombo-élastographie. L'exploration fonctionnelle au moyen des éléments marqués est signalée à diverses reprises. Les incidences physiologiques, pharmacologiques ou thérapeutiques sont évoquées chaque fois que le sujet s'y prête.

Bien que destiné aux étudiants qui suivent les divers enseignements de chimie biologique des Facultés de pharmacie, cet ouvrage,

par sa large conception des grands problèmes biochimiques, s'adresse à tous ceux qu'intéresse la biochimie : étudiants en science et en médecine, candidats à l'internat des hôpitaux, praticien de l'analyse biologique, etc. . . .

GRANDES DIVISIONS DE L'OUVRAGE

Cinquième partie : *Les lipides* (164 pages).

Constitution et propriétés des lipides. — Dérivés stéroïdes. — Métabolisme des lipides. — Détermination analytique des lipides et des substances apparentées en chimie clinique. — Les acides biliaires. — Hormones et stéroïdes.

Sixième partie : *Les protides* (311 pages).

Les amino-acides. — Les peptides. — Les holoprotéides. — Méthodes générales d'identification et de dosage des protéides et des corps en dérivant. — Métabolisme normal et pathologique des protéines chez les animaux. — Les nucléoprotéides. — Les chromoprotéides.

Septième partie : *Les épreuves d'exploration fonctionnelle* (125 pages).

Exploration fonctionnelle du foie. — Exploration fonctionnelle du rein. — Les sédiments et les calculs urinaires. — Exploration fonctionnelle du tube digestif. — Les matières fécales. — Hormones thyroïdiennes et exploration fonctionnelle de la glande thyroïde. — La congulation sanguine et son exploration. — Les fonctions de reproduction. — Altérations humorales au cours des états infectieux. — Le liquide céphalo-rachidien. — Liquides d'épanchement.

Index alphabétique des matières.

Analyse immuno-électrophorétique. *Ses applications aux liquides biologiques humains*, par P. GRABAR, chef du Service de chimie microbienne à l'Institut Pasteur de Paris, et P. BURTIN, ancien interne des Hôpitaux de Paris, assistant honoraire à l'Institut Pasteur, avec la collaboration de L.-G. CHEVANCE, A. GALLI, G. GÉRARD, D. GITLIN, E. GUGLER, F. HARTMANN, A. HASSIG, G. HERMANN, W.-H. HITZIG, J. JEANMAIRE, G. DE MURALT, J.-C. PRATTE, J.-J. SCHEIDEGGER, K. SCHMID, H.-E. SCHULTZE, G. SCHWICK, M. SELIGMANN, J. URIEL, Ch. DE VAUX SAINT-CYR. Un volume de 294 pages, avec 93 figures et 4 planches hors-texte en couleurs (16,5×24,5) : 38 nf. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI^e).

L'analyse immuno-électrophorétique, décrite en 1953 par Grabar et Williams, s'est révélée une méthode extrêmement précieuse d'étude des mélanges de substances antigéniques, par le fait qu'elle associe les avantages de l'électrophorèse de zone et de l'analyse immuno-chimique. Elle permet donc de caractériser les constituants d'un

mélange à la fois par leur mobilité électrophorétique et leur spécificité immuno-chimique. On peut y ajouter une troisième possibilité d'identification, grâce à des réactions colorées ou enzymatiques aisées à faire en gélose. Tous ces examens peuvent être effectués sur un liquide biologique même peu abondant, et sans aucun traitement préalable. Les milieux biologiques humains ont tout particulièrement bénéficié de ces techniques et les progrès réalisés ont donné lieu, ces dernières années, à de nombreuses publications. Les auteurs ont jugé utile de rassembler ces travaux pour les présenter au lecteur sous une forme claire et dans un ordre méthodique.

Dans une première partie sont exposés les *techniques et les principes de leur utilisation* : on y trouve la description de l'électrophorèse simple en gélose et de l'analyse immuno-électrophorétique, les méthodes de coloration et de détection enzymatique, l'interprétation quantitative des résultats de l'électrophorèse en gélose, la liste et les caractéristiques des principaux antisérums employés pour la révélation immuno-chimique.

La deuxième partie est consacrée aux *protéines plasmatiques* normales et pathologiques. Les données immuno-chimiques récentes sur les protéines du plasma normal (on arrive maintenant à en déceler une trentaine) sont réunies et confrontées avec les travaux chimiques de ces dernières années. Le cas particulier des sérums d'enfant et du sérum de cordon est ensuite exposé, puis le contrôle des fractionnements plasmatiques par l'analyse immuno-électrophorétique. Ensuite, viennent les études immuno-électrophorétiques des protéines sériques dans un certain nombre de maladies : gammaglobulinémies, myélomes, macroglobulinémies, affections hépatiques, maladies rhumatismales, leucoses et sarcomes ganglionnaires, etc. . . . Une étude de la valeur diagnostique des anomalies observées conclut cette deuxième partie.

La troisième partie rassemble les *résultats obtenus* avec les *milieux biologiques humains autres que le plasma*. Le liquide pleural, l'ascite y sont brièvement envisagés. Sont décrites de manière plus détaillée les protéines de l'urine, celles du liquide céphalo-rachidien, de la périlymphe, du liquide synovial. Des chapitres spéciaux sont consacrés au plasma sérial, aux éléments figurés du sang (hématies, globules blancs, plaquettes). De nombreuses illustrations (photographies ou schémas) complètent cette monographie.

Les troubles fonctionnels uréthro-vésicaux en gynécologie. (XX^{es}

Assises françaises de gynécologie, Limoges, juin 1960). Un volume de 294 pages, avec 59 figures et 7 tableaux (16×24,5) : 30 nf. Masson et Cie. éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI^e).

Les rapports présentés aux XX^{es} Assises françaises de gynécologie ont été consacrés aux troubles fonctionnels uréthro-vésicaux en gynécologie. Il s'est agi, non pas d'étudier des lésions urétrales ou vésicales en tant que telles, mais de préciser pour le gynécologue ce qu'il peut faire lui-même pour sa patiente, lorsque les troubles dont elle se plaint

sont dus à un retentissement urinaire d'affections gynécologiques et obstétricales.

Ces travaux ont permis une prise de conscience plus nette qu'il n'est habituel de ce que l'incontinence d'urine est un problème indépendant du prolapsus, même s'il lui est souvent associé, et qu'il nécessite toujours, quand il existe, une solution propre qui doit non pas s'ajouter « en passant » à l'opération plus ou moins brillante du prolapsus, mais être le temps essentiel, car c'est de beaucoup le trouble le plus abominé par la patiente.

On a insisté sur la manométrie et la cystographie, qui peuvent objectiver en quelque sorte la réalité d'un trouble encore discret et mal avoué.

Il y a lieu de souligner enfin que nombre de pollakiuries et de cystalgies semblent, chez la femme, être purement fonctionnelles, sans base infectieuse ou lésionnelle urinaire, étant, soit la conséquence d'une congestion anormale de la région du col vésical par suite d'une affection gynécologique de voisinage, soit d'une projection sur la sphère urinaire d'un trouble psycho-sexuel.

Indications thérapeutiques en pratique quotidienne, par Maurice

PESTELL, médecin des hôpitaux de Paris. Préface du professeur Raymond GARCIN. Un volume de 374 pages (16,5 × 24,5) : 32 nf. Masson et Cie, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI^e).

L'essor actuel de la médecine tient à la découverte et à la mise en pratique des médications puissantes qui ont transformé radicalement le pronostic de nombre d'affections, quand elles n'en ont pas modifié complètement l'allure.

De cette puissance, le praticien maintenant à même de l'exercer, doit connaître l'étendue et surtout les limites. C'est dans le but de lui préciser les ressources dont il dispose, en restant toujours dans le cadre d'une thérapeutique utile et sûre, que cet ouvrage a été conçu.

Il présente, sous forme d'un répertoire alphabétique de 114 maladies courantes, les principales indications thérapeutiques de la pratique médicale quotidienne. Mais ce n'est pas un recueil d'ordonnances. L'étude thérapeutique de chaque maladie repose sur la notion préalable d'une orientation diagnostique qui est fournie en traits essentiels pour chaque éventualité. La conduite à tenir et les médications à prescrire apparaissent ainsi comme l'aboutissement logique d'un examen bien conduit.

Ainsi se trouve remis à sa vraie place le rôle du praticien de médecine générale qui n'a jamais été aussi nécessaire qu'à cette époque de spécialités intensives. En même temps se trouve revalorisée la prescription magistrale adaptée à chaque cas. Les brefs rappels de physiologie et de pharmacologie ne sont là que pour éclairer les indications en fournissant par surcroît l'occasion d'approfondir ou de rénover ces connaissances.

Il se dégage ainsi une méthode de travail et d'examen susceptible de conserver aux actes si divers de la médecine de tous les jours toute leur dignité.

Dans un but de clarté et de précision, les spécialités ont été dénommées, par leur appellation commerciale courante.

Thérapeutique stomatologique. *Directives médico-chirurgicales*, par M. DECHAUME, professeur de clinique stomatologique à la Faculté de médecine de Paris, et M. GRELLET, professeur agrégé, Avec la collaboration de J. CAUHÉPÉ, professeur d'orthopédie dento-faciale à l'Institut de stomatologie. Un volume in-8° de 254 pages (1960) : 28 nf 50. G. Doin & Cie, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VI^e).

La stomatologie est, en règle générale, ignorée de tout praticien non spécialiste ; or, celui-ci peut avoir son rôle à jouer dans un certain nombre d'affections stomatologiques ; aussi, les auteurs ont-ils voulu réaliser un guide de directives générales thérapeutiques en excluant toutes les techniques qui ne relèvent que du spécialiste.

Dans la première partie sont étudiées les maladies de la muqueuse buccale : les gingivo-stomatites sont trop souvent actuellement traitées par la seule antibiothérapie ; pour ne pas aboutir à des échecs ou à des demi-succès, cette thérapeutique doit être associée à des soins locaux et à la suppression des causes irritatives. Les localisations buccales d'affections dermatologiques relèvent, elles, avant tout, de thérapeutiques générales.

Dans la deuxième partie sont réunies un certain nombre de maladies que leur localisation aux lèvres, à la langue, aux gencives, au palais, au plancher de la bouche rend assez particulières pour exiger une thérapeutique spéciale.

Si les maladies propres de la dent et du ligament alvéolo-dentaire ne sont qu'esquissées (car leur thérapeutique actuelle est surtout affaire de technique), les possibilités de la thérapeutique orthodontique, en plein remaniement, sont longuement exposées par le docteur Cauhépe.

La quatrième partie envisage la thérapeutique des cellulites péri-maxillaires ; en dehors des principes généraux sont envisagées là les différentes incisions que peuvent nécessiter ces infections.

Si quelques rares syndromes infectieux graves d'origine dentaire peuvent poser des problèmes pronostiques sérieux, la répercussion à distance des infections dentaires est plus banale dans ses modalités chroniques : là, le recours à une thérapeutique sans excès paraît souhaitable.

La pathologie osseuse fait l'objet d'un développement important, car les fractures de la face se multiplient : les thérapeutiques modernes, qui font appel aux méthodes chirurgicales, doivent permettre d'obtenir d'excellents résultats avec des techniques simples.

De même, sont encore envisagées les thérapeutiques des affections de l'articulation temporo-maxillaire, des glandes salivaires et de certaines affections de la face et du cou.

Enfin, sont étudiées les répercussions stomatologiques des principales maladies générales, et les répercussions des interventions stomatologiques chez les sujets atteints de ces maladies ; ainsi apparaîtront au praticien non spécialisé certains aspects « buccaux » de maladies générales et les thérapeutiques qui peuvent être opposées à ces manifestations, tandis que le stomatologiste pourra apprécier les dangers ou les effets heureux que ses interventions peuvent avoir sur certaines affections générales.

En résumé, un livre qui est tout à la fois une mise au point destinée au stomatologiste et une initiation s'adressant au praticien.

Fantômes et doubles, par le professeur Max MIKOREY. Traduction française d'après l'édition allemande, par le docteur J. L. Wolf-Fried. Un volume in-8° de 64 pages (1959) : 900 fr - 9 nf. G. Doin & Cie, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VI^e).

Les sensations illusionnelles, le plus souvent douloureuses, des amputés sont connues depuis longtemps. Déjà, Ambroise Paré les mentionne dans ses écrits. Le phénomène du double, c'est-à-dire la perception de sa propre image, est décrit dans les légendes cosmogoniques et dans la littérature. On l'observe chez des sujets sains et chez des malades. Ch. Féré et P. Sollier l'ont décrit sous le terme d'hallucinations spéculaires ; le terme d'héautoscopie, ou vision de soi-même, créé par Menninger-Lerchenthal, est plus précis.

Dans le présent ouvrage, l'auteur, professeur de clinique neurologique de l'université de Munich, étudie ces deux phénomènes, dont il met en relief la parenté.

Le fantôme d'amputation ne serait ni le résultat d'excitations périphériques ni la conséquence d'une réponse centrale à l'interruption, du fait de l'amputation, des messages normalement transmis par le membre. Il ne s'agirait donc ni d'un phénomène nerveux ni d'un fait psychique, mais d'un phénomène d'ordre biologique qu'il faut situer dans la perspective du problème de la régénération et de l'autotomie. Le pouvoir de régénération matérielle, qui, chez les animaux inférieurs, est réel, aboutit, chez l'homme, à la structure immatérielle du fantôme. Le fantôme est un régénérat imaginaire. Le double est également interprété suivant le même schéma ; il serait l'aboutissement d'une série de processus d'autotomie et de régénération non matérialisés.

A la lumière de cette théorie « entéléchiale » — version moderne d'un vieux concept aristotélien — l'auteur essaie de dégager les éléments d'une caractéristique anthropologique permettant d'éclairer la position de l'homme dans la nature et d'approfondir la connaissance intime de sa personnalité.

Précis de technique radiologique, par A. NÈGRE et F. ROUQUET, anciens assistants d'électroradiologie du Val-de-Grâce. Quatrième édition entièrement remaniée. Un volume in-8° de 386 pages avec 243 figures (1960) : 39 nf. *G. Doin & Cie*, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VI^e).

La quatrième édition de ce livre, maintenant classique, a conservé les mêmes caractéristiques qui ont fait le succès des précédentes éditions et, principalement, son esprit pratique. Il a été tenu le plus grand compte des acquisitions récentes.

Après un exposé aussi simple que possible des données physiques indispensables et des appareillages, une large place a été faite à la description des techniques d'examen.

Les « incidences » décrites, qui permettent une investigation radiologique complète de toutes les régions de l'organisme, sont celles dont l'exécution a paru la plus aisée et le rendement le plus sûr.

Quelques renseignements pratiques permettant d'obtenir des clichés photographiquement excellents complètent cet exposé qui constitue, pour l'étudiant et le débutant, la meilleure initiation et, pour le radiologiste, le meilleur aide-mémoire existant actuellement.

Territoires pulmonaires : Bronches et vaisseaux fonctionnels du poumon, par G. CORDIER, professeur, et C. CABROL, professeur agrégé, laboratoire de la Chaire d'anatomie de la Faculté de médecine de Paris. Dessins de L. DELPECH. Un dépliant de 4 planches en couleurs, avec textes correspondants en regard (27 × 37) : 6 nf. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI^e).

Ce dépliant se présente avant tout comme un outil d'enseignement pour les étudiants, et même les spécialistes. Il est destiné à mettre au point, d'une façon synoptique, les formes précises que présente l'appareil respiratoire et, tout en schématisant, à montrer les rapports d'ensemble qui expliquent le mécanisme physiologique des « territoires pulmonaires ».

C'est en quelque sorte le condensé en images de l'importante étude originale consacrée par les auteurs aux *Pédicules segmentaires du poumon*. Si ce précédent travail des professeurs Cordier et Cabrol, présenté en deux monographies, reste un document de base sur l'anatomie pulmonaire, consulté avec profit par le spécialiste qui y cherche une variation rare ou une précision topographique, il est plus difficilement utilisable par l'étudiant qui doit surtout retenir les traits essentiels de la distribution broncho-vasculaire, ou le praticien qui demande le plus souvent une représentation précise mais simple des principaux territoires pulmonaires.

Telle est la raison de cette planche qui se veut à la fois simple, exacte et pratique.

La simplicité est assurée par l'exposition d'une disposition broncho-vasculaire unique illustrée par des schémas en couleur, clairs et rigoureusement sélectionnés, commentés par un texte réduit au minimum indispensable.

Malgré la grande simplicité de l'exposé, l'exactitude est scrupuleusement respectée. La morphologie des différents territoires pulmonaires, leur projection sur le gril costal, sont le résultat de nombreuses observations sur des sujets formolés et des moulages en plâtre ; de même la disposition bronchovasculaire représentée est celle que la pratique de plus de 265 dissections et l'étude de 49 moulages plastiques du poumon, désignent comme la plus fréquente.

Enfin, grâce à l'habile présentation du texte et de l'image, ce dépliant peut à la fois constituer le memento pratique et précis que désire l'étudiant et la plaque murale qui a sa place en salle de conférence pour illustrer une discussion, en radiologie pour préciser la topographie d'une opacité segmentaire ou faciliter la lecture d'une bronchographie lipiodolée, en salle de bronchoscopie, enfin, pour rappeler les rapports vasculaires dangereux lors de la localisation d'une biopsie.

Problèmes d'ultrastructures et de fonctions nucléaires. Publiés sous la direction de J.-André THOMAS, professeur de biologie cellulaire à la Sorbonne, par C.-A. BAUD, A. FICQ, H. LENORMANT, P.-P. GRASSÉ, J.-P. FAURE et A.-D. GLINOS. Un volume de 222 pages, avec 67 figures (16,5×25) : 42 nf. *Masson & Cie*, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI^e).

Ce cinquième volume des « Exposés actuels de biologie cellulaire » traduit le même effort de liberté orientée et d'intégration des thèmes selon l'esprit de cette discipline, que ses prédécesseurs. Le choix des sujets, leur coordination, la façon dont ils sont traités doivent permettre de synthétiser le stade actuel d'évolution de tout un mouvement d'idée en biologie cellulaire.

Ultrastructure et fonctions de la membrane nucléaire :

M. Baud contribue à élaborer toute une nouvelle biologie moléculaire de la membrane nucléaire. La microscopie de polarisation fournit des renseignements sur l'orientation des structures moléculaires que ne saurait apporter la microscopie électronique. Ainsi il lui a été possible, par l'étude de l'anisotropie optique au microscope polarisant, de nous faire connaître les grandes lignes de la texture moléculaire de la membrane.

La physiologie du nucléole :

Mme A. Ficq expose quelques points de cette physiologie moderne : le rôle sans cesse en extension de l'ARN nucléolaire dans le métabo-

lisme de la cellule (son intégrité est indispensable au bon fonctionnement) ; l'activité du nucléole jusqu'à la synchèse nucléotidique ; le rôle du nucléole dans le métabolisme des protéines spécifiques et des nucléoprotéines ; le rôle éventuel d'inducteur de la mitose ; le rôle dans la multiplication intranucléaire des virus, etc.

État physique des désoxyribonucléoprotéines :

M. H. Lenormant étudie s'il existe un rapport entre la structure des constituants cellulaires observés au microscope électronique et celle des hauts polymères ; ceci étant examiné en fonction des désoxyribonucléoprotéines.

Sur l'ultrastructure des chromosomes :

M. Grassé apporte une synthèse de ses travaux fondamentaux et de ceux de son école sur ce sujet, synthèse très éloignée des conceptions classiques aussi bien en ce qui concerne le chromosome que le gène. Ce travail est illustré de photographies électroniques de très grande qualité.

Relations entre la structure des désoxyribonucléoprotéines et la structure des chromosomes :

Dans ce deuxième exposé, M. H. Lenormant passe du domaine macromoléculaire au domaine cellulaire : il s'agit de savoir si les molécules étudiées par les physico-chimistes sont de l'ordre de grandeur des ultrastructures chromosomiques. En dépit de la limitation actuelle des moyens cytologiques, l'auteur fait constater une convergence encourageante des résultats physico-chimiques, cytologiques et génétiques.

L'extraction des acides nucléiques biologiquement actifs : les acides nucléiques infectieux :

M. J.-P. Faure aborde cette question toute nouvelle de l'hérédité infectieuse, rameau en plein essor de la jeune biologie moléculaire. La contagion, la maladie, ne sont pas des aspects nécessaires de l'infection. Peuvent entrer dans ce nouveau domaine, des mécanismes qui appartiennent aussi bien à la génétique qu'à la virologie ou à la pathologie : conjugaison des bactéries, transduction, mutations dirigées par l'ADN transformant, infection et cancérisation par l'ADN ou l'ARN, et même fécondation, considérée comme une « infection » de l'œuf par le spermatozoïde.

L'influence des fonctions du cytoplasme sur le noyau pendant la croissance :

M. A. Glinos envisage les fonctions nucléaires d'après un aspect créateur récent : le résultat final d'une activité influence cette activité elle-même. C'est une modalité de l'auto-régulation ou de l'homéostasie. C'est aussi un essai d'interprétation des « relations rétrogrades » entre noyau et cytoplasme, essentiellement entre ADN, ARN et protéines.

L'application des diagrammes cybernétiques et des notions de rétroaction positive ou négative à la biologie est riche de promesses et de possibilités de prévision.

CHRONIQUE, VARIÉTÉS ET NOUVELLES

Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval

Séance du jeudi 1^{er} décembre 1960, à la Faculté de médecine

1. Marc-André MARCHAND, Jean-Baptiste LEBLANC et Rosaire SAINT-PIERRE : *Un cas de chorio-épithéliome du testicule traité au Procytox* ; en discussion : Joffre-André GRAVEL ;
 2. Paul L'ESPÉRANCE, Louis DIONNE et François ROY : *Considérations sur cent cas d'hémorragies gastroduodénales* ; en discussion : Jean-Paul DUGAL ;
 3. Jules LECLERC : *Pertes sanguines chez la femme ménopausée* ;
 4. Claude BRUNET : *Persistence du canal artériel chez l'enfant* ; en discussion : Maurice BEAULIEU.
-

Séance du jeudi 15 décembre 1960, à la Faculté de médecine

1. Joffre-André GRAVEL et Jean-Louis BONENFANT : *Diagnostic précoce du cancer du poumon* ;
 2. Lucien RINFRET : *Étude physio-pathologique de la thrombose coronaire* ; en discussion : George-A. BERGERON ;
 3. Bernard PARADIS : *Lévo-mépromazine et anesthésie régionale avec carbocaïne* ; en discussion : Armand LAMONTAGNE.
-

Fédération canadienne des sociétés de biologie

La cinquième réunion annuelle de la Fédération canadienne des Sociétés de biologie (Société canadienne de physiologie, Société canadienne de pharmacologie, Association canadienne des anatomistes, Société canadienne de biochimie) aura lieu à l'université Laval, à Québec, les 6, 7 et 8 juin 1962.

Pour toute information, s'adresser au secrétaire honoraire de la Fédération,

Docteur E. H. Bensley,
Montréal General Hospital.
1650, avenue Cedar,
Montréal 25.

Assemblée de la Société de médecine légale et de criminologie

La Société de médecine légale et de criminologie a tenu une assemblée le 12 décembre 1960 à Paris, sous la présidence du professeur Piédelièvre.

On notait la présence de MM. Derobert, Caffiaux, David, Fischgold, Dreyfuss, Müller, Hagenmüller et de nombreux médecins légistes.

Le bureau a été renouvelé et placé sous la présidence de M. Mosinger.

Les principales communications et discussions ont été consacrées à la question de l'électro-encéphalogramme, procédé d'investigation encore mal dégagé de sa phase purement expérimentale.

L'électro-encéphalogramme « normal » ne prouve pas l'absence de gravité, pas plus que l'électro-encéphalogramme « anormal » ne prouve la présence d'un syndrome pathologique, a-t-on souligné.

Il a été insisté sur le fait de tracés comparables chez des traumatisés et chez des éthyliques.

Enfin, le « syndrome subjectif », dont l'origine diencéphalique est généralement admise, va habituellement de pair avec un tracé électro-encéphalographique « normal ».

L'intérêt de l'électro-encéphalogramme de référence, antérieur au traumatisme, est évidemment considérable mais la chose est rarement possible.

Le risque d'épilepsie chez les anciens traumatisés crâniens a été évoqué : épilepsie précoce, épilepsie parfois tardive également, pouvant survenir au bout de trente ans, notamment après traumatisme de l'enfance. Il faut craindre le risque d'épilepsie chez tout traumatisé qui a présenté une perte de connaissance.

Et si « ne fait pas d'épilepsie qui veut », s'il y a une notion de terrain, il ne faut pas oublier que le syndrome postcommotionnel n'annonce souvent l'épilepsie.

Octrois du *Wellcome Trust* pour la recherche médicale

Le Bureau de direction du *Wellcome Trust* annonce que pendant la période de six mois s'étendant du 1^{er} mars au 31 août 1960, il a accordé des octrois pour aider à la recherche médicale pour une somme de plus de \$1 134 000. De cette somme, un montant de pas moins de \$453 600. fut octroyé au Canada, à la Jamaïque et aux États-Unis.

Parmi ces octrois, on relève une allocation de \$108 000. à l'université McGill, de Montréal, pour prolonger pendant une nouvelle période de cinq ans l'assistance au *Wellcome Research Department of Anæsthesia* de cette université. A la Jamaïque, un octroi de \$164 700. fut accordé au Conseil médical de recherche pour construire un laboratoire et des quartiers résidentiels pour une unité de recherche en épidémiologie.

De plus, une somme de \$135 000. a été accordée au *Massachusetts General Hospital*, de Boston, pour y établir une chaire de recherche *Wellcome* pendant une période de dix ans, et une somme de \$45 000. à l'université de Pennsylvanie, pour prolonger pendant trois ans l'assistance à un assistant professeur de recherche *Wellcome* en anesthésie.

Subvention à l'Hôtel-Dieu de Québec

La première application de la décision récente du gouvernement d'étendre à une autre période de cinq années la subvention à la construction d'hôpitaux, est survenue aujourd'hui, alors qu'une subvention de \$269 135. a été accordée à un hôpital de Québec.

L'honorable J. Waldo Monteith, ministre de la Santé nationale et du bien-être social, a révélé aujourd'hui que l'Hôtel-Dieu de Québec, qui reçoit une subvention pour des réfections majeures à un pavillon vieux d'une trentaine d'années, était le premier hôpital à bénéficier de cette prolongation.

La subvention aidera à effectuer d'importantes réfections ainsi qu'une modernisation qui comprendra l'installation d'une cuisine centrale avec lavage automatique de la vaisselle, un réseau central d'approvisionnement en oxygène pour 195 lits, l'insonorisation des plafonds au moyen de carrelage « acoustique », le regroupement de plusieurs bureaux et départements ainsi que la rénovation du réseau électrique.

Nouvelle école et résidence d'infirmières un hôpital de Montréal

L'honorable J. Waldo Monteith, ministre de la Santé nationale et du bien-être social, a annoncé aujourd'hui, à Ottawa, qu'une subvention

fédérale d'un montant de \$302 600. contribuera à la construction d'une école et résidence d'infirmières, à l'Hôpital Jean-Talon de Montréal.

Cette école et résidence pourra loger 300 infirmières et comprendra des bureaux administratifs en plus des salles de classe.

La construction doit commencer en janvier 1961 et se terminer en février 1962.

L'Hôpital Jean-Talon dessert une population approximative de 300 000 âmes dans le nord de Montréal.

Troisième congrès international de proctologie

Le troisième Congrès international de proctologie, consacré à la chirurgie recto-colique et anale, aura lieu du 18 au 20 mai 1961, au palais du Marshan, à Tanger, Maroc, sous la présidence du docteur G. Cabanié, de Tanger.

Pour toute information, s'adresser au :

Docteur G. B. E. Simonetti,
3, Via San Raffaele, Milano, Italia.

L'U.N.R.W.A. forme un personnel infirmier

Depuis sa création en 1950, l'U.N.R.W.A. (*United Nations Relief and Works Agency*) s'occupe des réfugiés de Palestine, dont le nombre s'élève maintenant à 1 120 889. Plus de la moitié de ces réfugiés vivent en Jordanie, le quart dans le territoire de Gaza, le reste au Liban et dans la province syrienne de la République Arabe unie. L'une des principales tâches de l'Office est la surveillance médicale de cette population dispersée. Son Service de santé est dirigé par plusieurs experts de l'Organisation mondiale de la santé et emploie plus de 3 000 personnes, presque tous Palestiniens.

Services des dispensaires :

Au cours d'un seul mois de l'année 1960, près de 415 000 consultations ont été données aux 89 dispensaires et aux 13 cliniques ambulantes de l'U.N.R.W.A. Chacun de ces dispensaires a son organisation propre, selon qu'il dessert 5 000 personnes ou 50 000, selon qu'il est perché à 800 mètres dans les montagnes du Liban, couvertes de neige en hiver, ou enfoncé dans la vallée du Jourdain, à 300 mètres sous le niveau de la mer, où la température atteint 45° en été. Mais chacun

assure les services indispensables : médecine générale, pansements, ophtalmologie, consultations scolaires et antituberculeuses, protection de la mère et de l'enfant.

Les cent médecins qui dirigent ces services sont assistés de cent deux infirmières diplômées, dont la formation pose des problèmes délicats. Certaines écoles d'infirmières n'admettent que les jeunes filles ayant terminé leurs études secondaires ; d'autres acceptent des candidates dont le niveau scolaire correspond au brevet. Or, il y a dix ans encore, il y avait dans les petites classes de l'U.N.R.W.A. deux tiers de garçons et un tiers de fillettes ; celles-ci quittaient généralement l'école vers douze ans. Graduellement, les familles palestiniennes ont compris l'intérêt de l'enseignement pour les jeunes filles. Mais celles qui possèdent une bonne formation de base préfèrent souvent devenir institutrices, métier féminin recherché au Proche-Orient.

Les écoles d'infirmières :

Cependant, l'Office a pu placer dans diverses institutions hospitalières des jeunes réfugiées : dix-huit à l'hôpital dirigé par la Mission baptiste à Gaza, qui prend même depuis trois ans tous leurs frais à sa charge ; quatre à l'Hôpital musulman des Makassed à Beyrouth, où leur scolarité est réglée par des associations charitables.

Cent cinquante infirmières palestiniennes sont sorties, entre 1951 et 1959, d'une école rattachée à l'Hôpital Augusta-Victoria, l'un des meilleurs de Jérusalem. Dirigé par la Fédération luthérienne mondiale, il est subventionné par l'Office, la plupart de ses lits étant réservés aux réfugiés. Dans le grand jardin qui l'entoure, sur le mont des Oliviers, un pavillon accueillait les jeunes filles qui recevaient pendant trois années un solide enseignement théorique et faisaient leur apprentissage pratique en passant par tous les Services hospitaliers.

Les jeunes Palestiniennes ayant terminé leurs études secondaires peuvent entrer à l'École d'infirmières de l'université américaine de Beyrouth, où dix-huit jeunes filles ont terminé leur formation, la plupart grâce aux bourses accordées par des associations charitables. Vingt autres ont été envoyées par l'Office en Angleterre, où les grands hôpitaux admettent gratuitement, logent et nourrissent les élèves-infirmières, même étrangères.

Pourvues de leur diplôme, les infirmières peuvent faire une année de spécialisation en obstétrique. Six réfugiées ont reçu leur diplôme de sage-femme, soit en Angleterre, soit en Jordanie, soit à la Maternité française de Beyrouth.

Rôle de la sage-femme :

Au Proche-Orient, les sages-femmes ont une mission d'autant plus importante que les femmes accouchent en général chez elles. Parmi les réfugiés, 35 000 bébés naissent chaque année ; traditionnellement, les mamans n'étaient assistées que de « dayas », matrones d'une grande expérience mais sans instruction. Pour les remplacer graduellement, l'Office organise des cours de sages-femmes. Les candidates sont

choisies de préférence dans la famille d'une *daya*, le métier étant considéré comme héréditaire. Elles doivent avoir une instruction correspondant au certificat et suivent pendant dix mois des cours surtout pratiques : à l'aide de dessins, de documentaires et de manuels, on leur apprend à combattre microbes et insectes, on leur enseigne les principes de l'anatomie et de la physiologie, on leur indique toutes les complications pouvant survenir avant et pendant la délivrance, on leur explique les soins des accouchées et des nouveau-nés. Jusqu'ici, 62 réfugiées ont reçu cette formation, qui s'est avérée fort utile.

Cependant, les sages-femmes ne s'occupent que des accouchements normaux ; ceux qui présentent des complications ont lieu à l'hôpital. En effet, dès le début de la grossesse, les réfugiées sont régulièrement examinées aux consultations prénatales, où elles reçoivent des rations supplémentaires (cinq mois avant et douze mois après la délivrance) et touchent une layette. On les encourage à revenir régulièrement aux dispensaires, pour faire peser, vacciner et soigner leurs bébés. C'est aux consultations prénatales et postnatales qu'on apprend aux jeunes mères les éléments d'hygiène et de puériculture, pour combattre la mortalité infantile encore élevée dans la région. Pour mieux préparer les infirmières à ce rôle pédagogique, l'Office a organisé un cours de perfectionnement de trois mois, qu'il compte répéter périodiquement.

Infirmiers spécialisés :

Il faut également des qualifications spéciales pour les infirmiers et infirmières soignant les tuberculeux. Une douzaine de jeunes Palestiniens ont suivi gratuitement, pendant trois ans, au Sanatorium de Hamlin (Liban) des cours d'anatomie, de physiologie et de bactériologie, et fait des travaux pratiques de laboratoire, de diététique et de radiologie. D'autres jeunes gens ont obtenu un diplôme après trois années d'études théoriques et pratiques à l'hôpital psychiatrique d'Asfourieh (Liban).

Parmi les malades soignés aux dispensaires de l'U.N.R.W.A., près d'un tiers souffrent des yeux. Les infirmières ne pouvant seules exécuter leur traitement, elles sont secondées par des assistants d'ophtalmologie, presque tous sortis de l'Hôpital Saint-Jean de Jérusalem.

L'Ordre britannique de Saint-Jean, qui soigne depuis plus de mille ans les malades des Lieux Saints, a accueilli gratuitement une centaine de jeunes Palestiniens dans son hôpital. Après des cours de trois mois, ils ont trouvé du travail à l'Office ou dans l'un des pays arabes. Le nouvel Hôpital Saint-Jean, récemment inauguré à Jérusalem, compte poursuivre la double mission de l'Ordre : guérir ceux qui souffrent des yeux ; former des infirmiers et infirmières parmi les réfugiés. Dans le cadre de l'Année mondiale du Réfugié, il a réservé 28 000 dollars à cette formation, qui permettra à d'autres jeunes sortis des camps d'avoir un métier utile et de gagner leur vie.

Avis concernant les spécialités

Le Comité des créances, chargé de considérer les demandes de certification, se réunira le 24 mai 1961.

Les médecins, dont les études et les stages postsecondaires seront bientôt terminés, voudront bien présenter leurs requêtes avant le 15 avril 1961, ceci permettant au comité concerné d'obtenir les renseignements jugés nécessaires.

Tout aspirant au certificat est prié de noter que, conformément à nos règlements, aucun certificat ne peut être émis sans examens, sauf en hématologie, si la demande de certification a été faite avant le 31 décembre 1960.

Au préalable, une demande d'éligibilité à ces épreuves, sur une formule dûment remplie et fournie à cet effet par notre Secrétariat, doit être soumise pour étude et approbation à notre Comité intéressé. Cette requête doit de plus être accompagnée des *attestations d'études et de stages signés par les directeurs médicaux des hôpitaux où les internats et les résidences ont été faits*. D'autre part, tout candidat soumettant une demande, doit avoir payé sa cotisation annuelle de vingt dollars à notre Collège et être en règle. On doit se rappeler qu'il est inutile de nous faire parvenir un dossier qui n'est pas complet, clair et précis.

Pour fins d'octroyer des certificats de compétence, le Bureau provincial de médecine du Québec reconnaît les spécialités suivantes :

- | | |
|---|--|
| 1. — Allergie. | 16. — Maladies pulmonaires et tuberculose. |
| 2. — Anatomie pathologique. | 17. — Médecine interne. |
| 3. — Anesthésie. | 18. — Médecine physique et réhabilitation. |
| 4. — Bactériologie. | 19. — Neuro-chirurgie. |
| 5. — Biochimie médicale. | 20. — Neurologie. |
| 6. — Cardiologie. | 21. — Obstétrique. |
| 7. — Chirurgie générale. | 22. — Ophtalmologie. |
| 8. — Chirurgie orthopédique. | 23. — Oto-rhino-laryngologie. |
| 9. — Chirurgie plastique et reconstructive. | 24. — Pathologie clinique. |
| 10. — Chirurgie thoracique. | 25. — Pédiatrie. |
| 11. — Dermato-syphiligraphie. | 26. — Psychiatrie. |
| 12. — Gastro-entérologie. | 27. — Radiologie diagnostique et/ou thérapeutique. |
| 13. — Gynécologie. | 28. — Urologie. |
| 14. — Hématologie. | |
| 15. — Hygiène publique. | |

On est aussi prié de noter que cette réunion du Comité des créances du 24 mai 1961, sera *la dernière de l'année*. Toute demande d'éligibilité soumise après cette date ne pourra être étudiée avant mai 1962.

Jean PAQUIN, M.D.,
registraire

NOUVEAUX PRODUITS PHARMACEUTIQUES

PAMERGAN

Poulenc, Limitée

Composition. Le Pamergan (nom déposé par Poulenc, Limitée) est une association de chlorhydrate de prométhazine B. P., ou Phénergan, et de chlorhydrate de péthidine B.P.

Indications. Depuis longtemps, ces deux produits ont déjà été employés avec succès en chirurgie et en obstétrique, comme médications préanesthésiques, comme sédatifs, antiémétiques et antihistaminiques. Leur mélange dans une même ampoule sous le nom de Pamergan a pour but de faciliter leur emploi en clinique. Cette association calme l'appréhension, enrayer les nausées et les vomissements, potentialise les barbituriques et les narcotiques et facilite l'anesthésie.

Posologie. Comme médication préanesthésique : dans ce cas, il faut donner deux ml de Pamergan au moins une heure avant l'entrée du malade dans la salle d'anesthésie.

En analgésie obstétricale : l'emploi de un ou deux ml de Pamergan est indiqué quand le travail est bien en marche. Répéter la dose si c'est nécessaire, à intervalles de quatre heures.

Dans les algies intenses (comme les algies associées au cancer, aux suites chirurgicales, aux traumatismes, etc.), il faut donner, chez l'adulte, un à deux ml de Pamergan toutes les quatre ou six heures.

Présentation. En ampoules de deux ml pour injections intramusculaires. Chaque ml contient 25 mg de prométhazine base (à l'état de chlorhydrate B.P.) et 50 mg de chlorhydrate de péthidine B.P.

Tolérance. Par voie intramusculaire, le pamergan est bien toléré, et aux doses recommandées, il est peu probable qu'il donne lieu à des réactions secondaires de quelque importance.

CYTOFÉRINE**Ayerst, McKenna & Harrison, Limited**

Composition. Chaque comprimé contient 200 mg de fumarate ferreux et 150 mg de vitamine C.

Indications. Traitement de l'anémie ferriprive, notamment chez l'adolescent, chez la femme à l'âge de la fécondité, en période de grossesse et d'allaitement, en présence de tout état associé aux pertes sanguines, ainsi que chez les personnes âgées généralement carencées en fer et en acide ascorbique.

Posologie. Un comprimé deux ou trois fois par jour, de préférence avec les repas.

Présentation. N° 705, en flacons de 100 et 1 000 comprimés.

KA-PEN**Pfizer, Canada**

Description. Un comprimé blanc, rainuré, contenant 500 000 unités internationales de pénicilline G potassique tamponnée.

Indication. Le traitement des infections qui exigent une concentration rapidement élevée d'antibiotiques.

Posologie. Trois ou quatre comprimés *per os* par jour, selon l'âge du patient et la sévérité de l'infection.

Présentation. Flacons de douze, cent et mille comprimés.

ARTÉCHOL-D**Anglo-French Drug Cie Ltée**

Composition. Chaque comprimé contient : acide déhydrocholique, 250 mg ; oléate de sodium, 50 mg ; magnésie lourde calcinée, 50 mg.

Indications. Insuffisances hépatique, troubles digestifs associés avec cirrhose atrophique ou hypertrophique avec ou sans ascite, inflammation de la vésicule biliaire (cholécystite) associés ou non avec des calculs (cholélithiase), constipation, jaunisse ou ictère résultant d'une inflammation catharrale des conduits biliaires.

Posologie. Adultes : deux à six comprimés par jour. Enfants : deux à dix ans : un à trois comprimés par jour. Enfants : dix à 15 ans : deux à quatre comprimés par jour. Les comprimés doivent être pris

avant les repas avec un peu d'eau. Comme dose laxative : trois comprimés pris en une seule dose le matin.

Présentation. Flacons de 20, 100 et 1 000 comprimés, au prix de détail suggéré de \$1.75, \$7.75 et \$64.00.

GÉRITONIQUE

Anglo-French Drug Cie Ltée

Composition. Chaque dragée contient : bitartrate de choline, 50 mg ; inositol, 50 mg ; rutine, 20 mg ; vitamine B₁, 2,5 mg ; riboflavine, 3,0 mg ; pyridoxine, 1,0 mg ; vitamine C, 100 mg ; vitamine B₁₂, 3 mcg ; niacinamide, 15 mg ; panthothénate de calcium, 10 mg ; vitamine A, 5 000 I.I. ; vitamine E, 10 u.i. ; acide folique 0,25 mg ; phosphate de calcium dibasique, 100 mg ; fumarate de fer, 50 mg ; méthyltestostérone, 2,5 mg ; éthinyl œstradiol, 0,01 mg.

Indications. Gériatrie préventive pour homme ou femme. Recommandé pour la revitalisation des tissus au cours du vieillissement.

Posologie. Une capsule par jour. Il est recommandé d'administrer le traitement en séries de 21 jours avec une période de sept jours de repos entre les séries.

Présentation. Flacon de 30, 100 et 500 (5×100) dragées au prix de détail suggéré de \$3.75, \$9.50 et \$45.00.

TENUATE DOSPAN

G.-R. Sauviat et Associés, Montréal

Description. Comprimé en forme de capsule, imprimé Merrell. Chaque comprimé renferme 75 mg de diéthylpropion dans un véhicule à désintégration continue.

Action. L'anoréxie est la seule action thérapeutique de Tenuate. Tenuate aide à diminuer la ration calorique dans tous les cas où une réduction progressive de poids est souhaitable, et ce, sans nécessiter de régime alimentaire strict.

Indication. Tenuate Dospan est indiqué dans tous les cas où une réduction progressive de poids est souhaitable au moyen d'une ration calorique diminuée, sans qu'il soit nécessaire de compter sur un régime alimentaire strict. Comme il n'exerce pratiquement aucune stimulation sur le système nerveux central, Tenuate Dospan est particulièrement utile au traitement de l'obésité dans les cas de maladies cardio-vasculaires, de diabète, ou durant la grossesse.

Posologie. Tenuate Dospan (à action prolongée), 75 mg diéthylpropion : un comprimé par jour, en entier, au milieu de la matinée.

Présentation. Tenuate Dospan, (à action prolongée) 75 mg en flacon de 30 comprimés blancs en forme de capsule.

LE FLAGYL (8823 R.P.)

Poulenc, Limitée

Propriétés. Le 8823 R.P. ou Flagyl (nom déposé par Poulenc Limitée), dérivé de la série des nitro-imidazoles, possède tant *in vitro* qu'*in vivo*, une propriété trichomonacide extrêmement puissante.

Le Flagyl est le seul produit qui rend le sérum trichomonacide à la dilution de 1/10 pendant trois heures au moins et confère la même propriété à l'urine pendant plus de quatre heures pour des dilutions de 1/100 à 1/1000.

Le Flagyl constitue un progrès décisif dans le traitement local et général des vaginites et urétrites à trichomonas. Il en est de même pour leurs complications comme, par exemple, les cystites ou les prostatites.

Le traitement par le Flagyl varie selon les sexes :

Posologie. Chez la femme (vaginite et urétrite à trichomonas) : le traitement doit être mixte, soit un comprimé vaginal de 500 mg inséré chaque soir au fond du vagin, pendant dix à vingt jours, et cela, même pendant la période des règles et un comprimé oral de 250 mg, deux fois par jour, dont un le matin et un le soir pendant dix jours.

Chez l'homme (urétrite et prostatite à trichomonas) un comprimé de 250 mg deux fois par jour, dont un le matin et un le soir, pendant dix jours consécutifs ; il est parfois nécessaire d'élever à 750 mg ou à un g la dose journalière, ou de prolonger la durée du traitement, ou encore d'instituer une nouvelle cure de dix jours.

Il est recommandé de traiter systématiquement le partenaire, même si l'analyse de laboratoire ne révèle pas la présence du parasite, afin de prévenir tout risque de réinfestation.

Le Flagyl est bien supporté et aucun trouble de quelque importance, susceptible de lui être imputé, n'a été rapporté jusqu'ici. Toutefois, étant donné qu'il s'agit d'un produit nitré, il est *a priori* utile de contrôler la formule sanguine, notamment en cas de traitement prolongé ou de reprise du traitement.

Présentation : Le Flagyl est présenté sous forme de comprimés oraux dosés à 250 mg et de comprimés vaginaux dosés à 500 mg.

TRYPURE NOVO SPRAY**Nordic Biochemicals, Ltd.**

Description. Un pulvérisateur sous pression contenant un g de trypsine purifiée et stabilisée pour application locale.

Indications. Ulcères des jambes de toutes sortes ; gangrène diabétique ; brûlures du deuxième et du troisième degrés ; surfaces d'amputation ; fractures composées infectées ; plaies de lit ; préparation des plaies pour greffes de peau.

Administration. Agiter le contenant, appuyer sur le levier pour permettre la pulvérisation de la poudre. Le contenant doit être tenu à une distance exacte de six pouces de la surface de la plaie. Couvrir la surface d'une compresse imbibée de solution physiologique salin. Une seule application par jour est habituellement suffisante.

Contre-indications. Noter que Trypure Novo Spray ne doit pas être employé en inhalation.

Présentation. Un gramme de Trypure Novo stabilisé dans une bombe pour pulvérisation. Conserver au froid à une température de 33° à 35°F.

MODITEN**E. R. Squibb & Sons of Canada, Limited**

Description. Moditen, bichlorhydrate de fluphénazine Squibb, est un tranquillisant très énergique et d'action prolongée pour le traitement de l'anxiété et de la tension. C'est une création de l'Institut de la recherche médicale Squibb qui soulage les symptômes anxieux sans troubler le psychisme ni gêner le malade debout, dans ses occupations journalières.

Indications. Le Moditen est efficace contre l'anxiété et la tension chez le malade debout et alité. Il agit également sur les états manifestés par l'appréhension, la nervosité, l'irritabilité, l'insomnie, la nausée et le vomissement en l'absence de trouble organique. Et il combat l'anxiété et la tension associées aux états somatiques tels que l'hypertension et l'affection cardiovasculaire.

Administration. Orale.

Posologie. La dose adulte recommandée, contre l'anxiété et la tension, est d'un mg par jour. On peut porter la dose totale quotidienne à un mg, b.i.d., si cela est nécessaire ou deux comprimés d'un mg en une prise unique chez les cas aux symptômes relativement graves et qui ont reçu des doses d'essai plus faibles.

Présentation. Comprimés d'un mg, enrobés de sucre ; flacons de 30.

NOUVELLES PHARMACEUTIQUES

Nomination

On annonce la nomination du docteur K. Royal Stewart au poste de directeur médical de Sandoz Pharmaceuticals, une division de Sandoz Canada Limited. Natif de Montréal, le docteur Stewart a fait ses études à Sherbrooke et à Lennoxville où il a obtenu son baccalauréat en sciences à l'université Bishop. Il entreprit ses études en médecine à l'université McGill en 1947, et obtint son doctorat en médecine en 1951. Il fut résident en médecine à Montréal et à Baltimore, puis fit des études postgraduées comme résident en recherches à l'hôpital Johns Hopkins, de Baltimore. Il revint ensuite à Montréal et en 1953 il obtint son certificat de spécialiste en médecine interne du Collège royal des médecins-chirurgiens du Canada. Il fut conseiller médical d'une entreprise de produits pharmaceutiques de Montréal durant deux ans avant d'entrer au service de Sandoz comme directeur médical.
