

SOMMAIRE

COMMUNICATIONS

- Jean ROUSSEAU..... ASSOCIATION DE CORTISONE ET D'ACIDE ASCORBIQUE DANS L'ARTHRITE A FORME RHUMATOÏDE..... page 581
- François GAGNÉ..... MALADIE DE WHIPPLE.— PRÉSENTATION D'UN CAS ASSOCIÉ A UNE LÉSION HYPOPHYSAIRE.. page 588
- Antoine LARUE..... SYNTHÈSE DE LA MALADIE GLYCOGÉNIQUE DU FOIE..... page 601

• • •

- Henri BÉNARD, A. CHUZ-HORN
et P. RAMBERT..... SYNDROMES ET HYPERFONCTIONNEMENT CORTICO-SURRÉNAL.— APERÇU CLINIQUE ET PHYSIO-PATHOLOGIQUE..... page 607
- Herman GAUTHIER..... OBSERVATIONS PRÉLIMINAIRES SUR QUARANTE-SIX TRAITEMENTS AU RIMIFON AU SANATORIUM SAINT-GEORGES DE MONT-JOLI.. page 639

THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE

- Jean GRANDBOIS..... LA VITAMINE D₂ (CALCIFÉROL) DANS LE TRAITEMENT DES TUBERCULOSES CUTANÉES, CUTANÉO-OSSEUSES ET DE DIVERSES DERMATOSES (suite)..... page 652

“Prémaline” maintenant sous forme injectable

“PRÉMARINE” INTRAVEINEUSE N° 552

Outre sa valeur dans les cas justiciables d'une puissante préparation oestrogène, on a constaté que la “Prémaline” Intraveineuse s'avère particulièrement utile pour enrayer rapidement l'hémorragie utérine fonctionnelle et pour soulager la douleur dans les cas de carcinome de la prostate ou du sein.

PROVENANCE NATURELLE • QUASI-EXEMPTÉ DE RÉACTIONS SECONDAIRES

AYERST, McKENNA & HARRISON LIMITÉE

Biologistes et pharmaciens - MONTRÉAL, CANADA

Chaque nécessaire contient 20 mg. de substances oestrogènes conjuguées (équines) et 5 cc. de solvant stérile dosé à 0.5 pour cent de phénol.

Ayerst

SIROP

**VALOR
ASM**

USINES CHIMIQUES DU CANADA, INC.

1338, LAGAUCHETIÈRE EST,

MONTRÉAL.

LAVAL MÉDICAL

VOL. 18

N° 5

MAI 1953

COMMUNICATIONS

ASSOCIATION

DE CORTISONE ET D'ACIDE ASCORBIQUE DANS L'ARTHRITE A FORME RHUMATOÏDE *

par

Jean ROUSSEAU

de l'Hôpital des Anciens Combattants

Dans le Service d'arthrite de l'Hôpital des Anciens Combattants de Québec, nous avons, depuis septembre 1951, poursuivi un travail expérimental qui nous avait été suggéré par le docteur Louis-Paul Dugal.

Ce projet avait pour but de rechercher si l'adjonction de l'acide ascorbique, à haute dose, à la cortisone ne permettrait pas de réduire le dosage de cette dernière, sans en atténuer les bons effets.

Nous nous étions donc proposé d'administrer la cortisone à raison de 100 mg. par jour, comme dose d'attaque, et de la réduire à 50 ou 25 mg. quotidiennement selon que les bons effets se feraient tout de même sentir avec l'adjonction d'acide ascorbique à la dose d'un gramme par jour.

Notre premier patient, ayant reçu par erreur 50 mg. de cortisone au lieu de 100 mg, comme dose d'attaque, nous a montré une amélioration

* Présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Québec, le 21 novembre 1952.

telle que nous avons par la suite baissé la dose d'attaque à 25 mg. par jour et avons continué à employer ce dosage chez nos autres patients.

Les patients dont il sera question dans cette série souffraient d'arthrite rhumatoïde ou de spondylite ankylosante.

Le même patient a servi de témoin et de sujet d'expérience alternativement ; nous alternions la médication vitaminique simple avec la médication combinée, acide ascorbique et cortisone.

La cortisone a été administrée indifféremment par voie intramusculaire ou *per os* en une seule dose chaque jour. Quand il s'est agi de la voie intraveineuse, l'acide ascorbique fut donné en deux injections ; lorsque nous l'avons donné *per os*, l'administration du médicament s'est faite en cinq doses de 200 mg. chacune.

Nos critères d'amélioration ont été :

1. Une modification de l'état général et un gain de poids ;
2. La diminution de la raideur tendineuse ;
3. La disparition des douleurs musculaires et articulaires ;
4. L'augmentation de l'amplitude des mouvements ;
5. La disparition du liquide dans les articulations ; ce symptôme n'a pu être apprécié que très rarement, car il s'agissait en majorité de cas de spondylite ankylosante ;
6. La chute de la sédimentation.

L'expérience fut poursuivie sur huit patients de cet hôpital et voici un bref aperçu des constatations que nous avons faites.

Première observation :

Monsieur J. D., âgé de cinquante ans, souffre de spondylite ankylosante depuis vingt-quatre ans. Ses sacro-iliaques sont oblitérées et il existe une calcification des ligaments antérieurs et latéraux aux colonnes dorsale et lombaire. La maladie, toutefois, est encore évolutive. Avant le début du traitement sa sédimentation était de 47 mm après une heure (Westergreen). Son poids était de cent vingt-huit livres.

Pendant trente-neuf jours, il reçoit quotidiennement un gramme de vitamine C par voie intraveineuse. Il se sent plus alerte et note une légère amélioration de sa douleur cervicale ; son poids augmente à cent trente-quatre livres et demie, mais sa sédimentation ne bouge pas.

Nous associons alors la cortisone à la vitamine C à raison de 50 mg par jour et, par la suite, de 25 mg par jour.

Après trois jours d'association de cortisone et de vitamine C, le patient nous dit que ses douleurs cervicales sont disparues et qu'il peut, pour la première fois depuis trois ans, se coucher sur son côté gauche. C'est alors que la cortisone est réduite à 25 mg. par jour. Les douleurs cervicales ne sont pas plus marquées, les raideurs tendineuses diminuent graduellement et son état général s'améliore. Après treize jours de ce régime, il gagne deux livres et demie et sa sédimentation ne baisse que de 5 mm seulement.

Les neuf jours suivants, la vitamine C est discontinuée ; le patient ne reçoit que 25 mg de cortisone par jour. Le septième jour, les douleurs cervicales réapparaissent sans que les raideurs tendineuses ou l'état général ne soient affectés. Il a gagné trois livres de poids, mais sa sédimentation est montée de 13 mm.

De nouveau pendant un mois, nous reprenons l'association de vitamine C et de cortisone. Ses douleurs cervicales disparaissent, l'état général demeure le même, son poids augmente de quatre livres et la sédimentation baisse de 13 mm.

Les trois mois qui suivent, il ne reçoit qu'un gramme de vitamine C par jour et ce n'est qu'après deux mois que les douleurs cervicales réapparaissent. La raideur tendineuse et les douleurs se réinstallent elles aussi vers la même époque sans que son état général ne soit modifié ; et sa sédimentation baisse graduellement jusqu'à 18 mm après une heure.

Conclusion. Il semble bien que chez ce patient l'association d'acide ascorbique et de cortisone ait apporté de meilleurs résultats que l'un ou l'autre médicament seul. Il est aussi permis de conclure qu'à la fin du traitement combiné, l'acide ascorbique seul a prolongé le bon effet plus longtemps que prévu.

Deuxième observation :

Monsieur A. P., âgé de quarante-quatre ans, est un patient qui a souffert d'arthrite rhumatoïde depuis sept ans et dont la maladie est très évolutive. La sédimentation, au moment de l'institution du traitement, est de 112 mm après une heure et ce patient ne peut faire que quelques pas à l'aide de béquilles.

Nous lui donnons 300 mg de cortisone le premier jour et 100 mg les treize jours suivants. A ce moment, notre malade peut marcher sans béquille pendant vingt minutes, ses articulations sont dégonflées et les douleurs disparues. La sédimentation passe de 112 à 74 mm après une heure. Nous lui donnons, par la suite, de la vitamine C à raison de deux grammes par jour et le bon effet de la cortisone semble être prolongé pendant quatre mois.

Troisième observation :

Monsieur A. E., âgé de quarante-quatre ans, souffre d'arthrite rhumatoïde depuis six ans. Sa sédimentation est de 74 mm après une heure. Ses atteintes articulaires ne sont pas très marquées toutefois, quoique nous ayons un noyau rhumatoïde.

Nous lui donnons en association 25 mg de cortisone et un gramme d'acide ascorbique pendant quatorze jours. Ce traitement ne lui apporte aucun bienfait ; il se plaint alors d'une céphalée supra-orbitaire intense ; malgré une ponction lombaire normale, nous retirons ce sujet de l'expérience.

Quatrième observation :

Monsieur J.-T. L., âgé de vingt-huit ans, souffre de spondylite ankylosante évolutive. Sa sédimentation est de 37 mm après une heure. Nous lui donnons d'abord la combinaison de 25 mg de cortisone et de un gramme d'acide ascorbique. Deux jours après le début du traitement, il accuse un état de bien-être inaccoutumé, et une disparition de ses douleurs ; l'amplitude des mouvements de sa colonne est augmentée.

Après neuf jours, la cortisone est discontinuée parce qu'il se plaint de céphalée, mais nous continuons la vitamine C et les douleurs réapparaissent.

Neuf jours après, nous reprenons la cortisone seule à dose de 25 mg ; cette fois, la vitamine ne produit aucun effet secondaire, mais ne donne pas l'amélioration obtenue avec l'association de vitamine C et de cortisone.

Nous reprenons donc après huit jours cette association et son action favorable se manifeste par l'augmentation de l'amplitude des mouvements, une diminution de la fatigue matutinale ainsi que des douleurs.

De nouveau pendant une semaine, nous reprenons la vitamine C seule et les douleurs réapparaissent.

La semaine suivante, nous lui administrons la cortisone seule à raison de 50 mg par jour et nous obtenons les mêmes résultats qu'avec l'association de vitamine C (un gramme) et de cortisone (25 mg).

La sédimentation qui, au début, était de 28 mm après une heure, a graduellement baissé jusqu'à 12 mm à la fin de tout traitement.

Conclusion. Dans ce cas, la vitamine C et la cortisone seule à raison de 25 mg par jour, n'ont pas le même effet que l'association des deux ; la cortisone à raison de 50 mg par jour, nous donne le même effet que la combinaison.

Cinquième observation :

Monsieur J. M., âgé de vingt-sept ans, souffre de spondylite ankylosante depuis neuf ans ; sa sédimentation au début du traitement est de 40 mm après une heure.

Nous lui donnons 25 mg de cortisone par jour pendant quinze jours, ce qui améliore légèrement son état général sans modifier ses douleurs.

Nous le soumettons alors à l'association de un gramme de vitamine C et de 25 mg de cortisone les neuf jours suivants et n'obtenons aucun changement.

La cortisone discontinuée, nous lui donnons pendant deux mois de la vitamine C à la dose de un gramme par jour et l'état demeure le même. La sédimentation, qui était de 40 mm après une heure au début du traitement, n'a pas bougé.

Ce cas semble indifférent à tout traitement.

Sixième observation :

Monsieur H. R., âgé de cinquante-neuf ans, souffre de spondylite ankylosante avec atteinte des articulations périphériques depuis 1919.

La sédimentation au début du traitement est de 69 mm après une heure. Nous lui donnons 300 mg de cortisone le premier jour, 200 mg, le second et 100 mg quotidiennement les jours suivants. Les raideurs tendineuses, ainsi que ses douleurs diminuent ; son état général s'améliore.

Il est alors traité à la vitamine C (un gramme par jour) et ses douleurs réapparaissent, ainsi que les raideurs tendineuses.

Nous lui donnons donc en association à la vitamine C, 100 mg de cortisone aux quatre jours. Ce traitement réussit à faire disparaître les douleurs et la raideur tendineuse. Nous n'avons jamais pu donner moins de 100 mg de cortisone à ce patient pour maintenir ces bons effets. Sa sédimentation n'a pas varié, ni son poids.

Septième observation :

Monsieur J.-A. C., âgé de soixante-six ans, souffre d'arthrite rhumatoïde depuis deux ans ; il s'agit d'une arthrite rhumatoïde d'intensité moyenne. Sa sédimentation, avant le traitement, est de 29 mm après une heure.

Nous lui donnons un gramme de vitamine C pendant un mois. Son état général s'améliore, mais ce n'est que lorsque nous lui administrons 25 mg de cortisone que son arthrite commence à être réellement influencée ; il ressent moins de douleurs articulaires et de raideur, ses mouvements deviennent plus souples. Toutefois, sa sédimentation ne bouge pas.

Nous lui donnons alors 25 mg de cortisone et un gramme de vitamine C sans amélioration de son arthrite, mais il note que son état général est meilleur.

Après dix jours de l'association médicamenteuse, nous donnons la vitamine C seule et ses symptômes articulaires réapparaissent.

Conclusion. De ce cas, nous pouvons conclure que 25 mg de cortisone sont suffisants pour juguler les symptômes arthritiques, mais l'association de vitamine C n'apporte pas d'amélioration réelle à cette arthrite ; tout au plus, rend-elle le patient plus alerte.

Huitième observation :

Monsieur R. P., âgé de trente-six ans, souffre d'arthrite rhumatoïde depuis un an. Sa sédimentation est de 50 mm après une heure.

Nous lui donnons un gramme de vitamine C par jour pendant un mois. Il n'observe aucun résultat.

Nous discontinuons la vitamine C et lui administrons 25 mg de cortisone par jour ; son état demeure à peu près le même.

Par la suite, l'association de vitamine C et de cortisone donnée pendant seize jours n'apporte aucun effet supplémentaire.

Pendant les huit jours suivants, nous essayons de nouveau la vitamine C seule et l'état du patient demeure le même.

Nous lui donnons alors 50 mg de cortisone par jour avec un gramme de vitamine C. A ce moment, son arthrite s'améliore et sa sédimentation tombe à 25 mm après une heure.

Dans ce cas, il nous semble que l'association de vitamine C et de cortisone n'a aucun effet, que la cortisone à la dose de 25 mg par jour est inefficace et que ce n'est qu'à la dose de 50 mg que la cortisone commence à améliorer l'état du patient.

RÉSUMÉ

Des huit cas qui ont été soumis à l'expérience, deux cas ont réagi de façon satisfaisante à l'association de vitamine C (un gramme) et de cortisone (25 mg).

Quatre cas n'ont éprouvé aucun effet avantageux de cette association.

Un patient qui avait reçu un traitement de cortisone à la dose usuelle a observé que le bon effet de la cortisone se prolongeait pendant quatre mois avec la vitamine C à haute dose.

Un patient a dû être retiré de l'expérimentation parce qu'il présentait des effets secondaires au traitement et que l'association médicamenteuse n'apportait chez lui aucune amélioration.

De ce travail expérimental, il ne semble pas que nous puissions conclure que l'association de vitamine C à haute dose et de cortisone puisse permettre de réduire le dosage de la cortisone sans en atténuer les bons effets.

Toutefois, cet essai est assez intéressant puisqu'il nous a donné deux résultats favorables sur huit.

De plus, en cours d'expérience, nous avons noté que la vitamine C à haute dose prolonge parfois les bons effets de la cortisone.

Et, fait qui actuellement semble universellement admis, la cortisone peut être administrée à des doses moindres que celles suggérées au moment où cette médication a été préconisée.

MALADIE DE WHIPPLE

Présentation d'un cas associé à une lésion hypophysaire * 1

par

François GAGNÉ

Assistant au Département d'anatomie pathologique

La maladie de Whipple ou lipodystrophie intestinale est caractérisée anatomiquement par une accumulation de graisses dans les sinus des ganglions lymphatiques du mésentère et par la présence dans ces mêmes ganglions et aussi dans le chorion de la muqueuse du petit intestin de macrophages chargés d'une substance de l'ordre des glycoprotéines.

Cliniquement, cette maladie atteint presque toujours des sujets de sexe masculin, d'âge voisin de la cinquantaine. Elle se manifeste par un syndrome intestinal tout à fait superposable à celui de la sprue non-tropicale avec habituellement une histoire de polysérite, une anémie secondaire et des symptômes généraux d'épuisement surrénalien. L'évolution se fait vers la cachexie, et la mort survient souvent assez brusquement après quelques épisodes d'excitation ou de confusion mentale.

Depuis la description originale de Whipple (1), en 1907, un peu plus de 50 nouvelles observations ont été rapportées dans la littérature, quelquefois sous d'autres nomenclatures, telles que chyladénectasie mésentérique ou granulomatose lipophagique. Plusieurs, cependant, de

* Nous tenons à remercier le docteur Jean Fortier qui a traité le patient et nous a aimablement permis de présenter cette observation.

1. Présenté à la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Québec, le 19 décembre 1952.

ces observations ne sont pas universellement acceptées comme d'authentiques maladies de Whipple.

Cette littérature un peu disparate a été revue et bien étudiée dans des publications récentes, dont celles de Plummer et ses collaborateurs (2), Hendrix et ses collègues (3) et Russo (4). Hendrix, en particulier, rapporte quatre nouveaux cas et définit plus nettement les critères anatomiques de la maladie, éliminant plusieurs cas correspondant plus probablement à des xanthomatoses, à des granulomatoses lipophagiques du mésentère ou à des ascites chyleuses.

OBSERVATION

Lors de sa première admission à l'Hôpital Saint-François-d'Assise, le 29 juin 1950, M. J.-D. B., âgé de 52 ans, consultait pour asthénie et troubles digestifs dont les premiers symptômes remontaient à environ cinq ans. Les antécédents éloignés n'étaient pas révélateurs et ne comportaient pas d'histoire rhumatismale. Il s'agissait d'un fonctionnaire célibataire, qui faisait un usage modéré de tabac et d'alcool. Plusieurs membres de sa famille auraient présenté des cardiopathies.

Vers 1945, à l'occasion de changements dans ses habitudes de vie, alimentation et repos, le patient s'était mis à souffrir d'asthénie, d'inappétence et de constipation ; il maigrit légèrement. Cet état persista jusqu'en 1949, alors que serait survenu un épisode douloureux abdominal accompagné de ballonnement. Un traitement appliqué à domicile rétablit l'ordre en quarante-huit heures, mais la constipation persista quelque temps pour être bientôt interrompue par des épisodes diarrhéiques prolongés. En même temps, l'asthénie et l'amaigrissement allaient s'accroissant et se succédèrent des phases de boulimie et d'anorexie profonde.

A l'examen, il s'agissait d'un patient pâle, amaigri, hypotendu, qui présentait un œdème malléolaire modéré. Le reste de l'examen physique n'avait rien de révélateur. Durant les 43 jours que dura l'hospitalisation, la température resta normale. Il y eut émission de 2 à 3 selles par jour.

Le Kline fut négatif, la protéinémie était de 6.4 g. par c.c. Les selles ne contenaient pas de bacilles de Koch, mais on nota une légère

albuminurie. L'examen radiographique cardio-pulmonaire et l'électrocardiogramme ont donné des résultats normaux. L'hémogramme révéla une anémie à 1,500,000 globules rouges avec une valeur globulaire de 0.4. Il y avait 15,350 leucocytes par mm^3 , dont 92 pour cent étaient des polynucléaires.

Sous l'action d'une médication intensive, à base de streptomycine, de vitamine du complexe B, y compris la vitamine B₁₂, de fer et de stimulants cardiaques, l'état général s'améliora, l'appétit augmenta, le poids s'accrût un peu, la formule sanguine s'éleva jusqu'à 3,300,000 et la valeur globulaire se stabilisa à 1.0. Il persistait cependant 13,500 globules blancs dont 82 pour cent de polynucléaires.

Après le départ de l'hôpital, l'état du malade redevint progressivement le même et bientôt s'aggrava. Après un an, en 1951, son médecin dut le réadmettre au même hôpital où il séjourna du 15 au 31 août. A ce moment, la protéinémie s'était abaissée à 2.1 gr. pour 100 c.c., dont seulement 0.4 gr. d'albumine. Le sang périphérique contenait 2,680,000 globules rouges par mm^3 , la valeur globulaire était de 1.08 et la leucocytose de 9,600 éléments par mm^3 avec forte prédominance des polynucléaires. Le patient reçut de la vitamine B, des acides aminés, de l'opium et deux transfusions. Cette médication lui permit de quitter de nouveau l'hôpital.

Cependant, en octobre de la même année 1951, les mêmes troubles persistaient et s'étaient même aggravés : la diarrhée ne céda pas, l'anorexie était profonde et le malade semblait dans la cachexie. Le 20 octobre donc, il entra à l'hôpital de l'Enfant-Jésus (dossier 103249) où il décédait le 22, après un épisode de confusion mentale.

L'autopsie (H. E.-J., n° 1712) fut pratiquée six heures après la mort. Nous sommes alors en présence d'un homme adulte, de petite taille (5.4"), dans un état de dénutrition extrême : le poids n'est que de 84 livres. Les téguments sont pâles avec une pigmentation brunâtre discrète du visage et des membres supérieurs. Le système pileux est très peu développé et il y a quelques petites ulcérations atrophiques aux membres inférieurs. Le cerveau ne présente pas de lésion appréciable, mais l'hypophyse est petite et déprimée dans la selle turcique : à sa partie inférieure, il y a une plaque indurée et calcifiée indépendante de la paroi crânienne.

Les deux feuillets du péricarde sont unis par des adhérences fibreuses assez tenaces. La cavité pleurale droite contient environ 600 c.c. de liquide citrin légèrement trouble. Du côté gauche, on remarque quelques adhérences fibreuses surtout localisées à la base postérieure. Les poumons présentent quelques foyers périphériques postérieurs de condensation nodulaire. Au sommet gauche, il y a un petit nodule ferme, calcifié (foyer de Ghon). La cavité péritonéale contient environ 2,000 c.c. de liquide citrin assez limpide. Les parois du petit intestin sont légèrement épaissies et les villosités de la muqueuse donnent une impression d'œdème. Le mésentère est farci de ganglions fermes, élastiques, à surface de coupe jaunâtre. Quelques-uns semblent contenir des formations microkystiques. A la pression, il en sourd un liquide jaune, visqueux. Ces ganglions mesurent en moyenne de 1 à 2 cm, mais quelques-uns atteignent 3 cm dans leur plus grand diamètre. Le foie pèse 1,520 g ; le parenchyme est friable et d'une teinte jaune indicative d'une métamorphose graisseuse avancée. L'aspect macroscopique des autres viscères n'a rien de particulier. Malheureusement, le canal thoracique n'a pas été exploré.

Examen histologique :

Des fragments viscéraux sont fixés dans les solutions de Bouin et de Regaud, inclus à la paraffine et colorés par l'hémalum-érythrosine-safran pour étude histologique.

L'hypophyse présente une lésion intéressante et assez complexe (figure 1). La glande est atrophique et les amas cellulaires sont disséqués par de fines traînées de collagène sillonnées de nombreux capillaires. A la partie postéro-inférieure du lobe glandulaire, et s'étendant à toute la base, il y a un assez large foyer formé de tissu scléreux et hyalin, parsemé de corps concentriques calcifiés et d'amas d'une substance homogène amorphe, aussi chargée de sels calcaires ; plusieurs travées osseuses sont dispersées dans cette région. En un point, cependant, il y a une cavité en partie collabée (figure 2) dont on peut par endroits reconnaître le revêtement épithélial pavimenteux stratifié. Toute cette lésion est bien comprise à l'intérieur de la capsule fibreuse de la glande et indépendante de la paroi osseuse sphénoïdienne. Ces formations sont

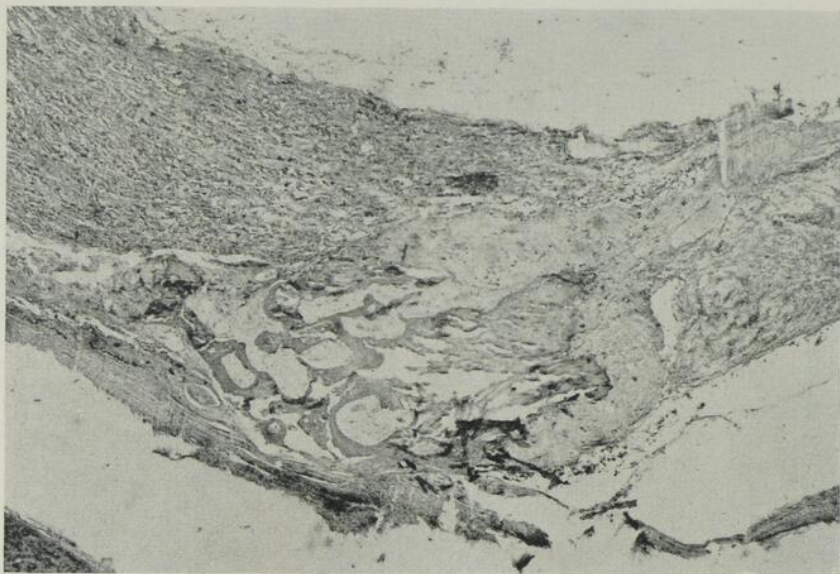


Figure 1. — Aspect général de la lésion hypophysaire. Nodule scléreux avec des plages de substance amorphe calcifiée et des travées osseuses. (Hémalun-érythrosine-safran. $\times 18$.)

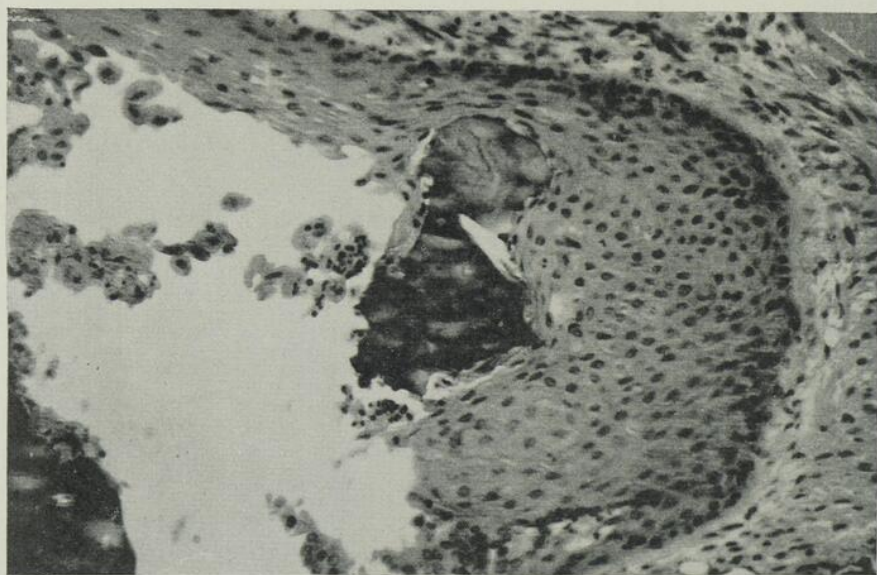


Figure 2. — Hypophyse : portion de paroi kystique épidermoïde. Présence dans la lumière de matériel calcifié et de polynucléaires. (Hémalun-érythrosine safran. $\times 255$.)

difficiles à interpréter, mais il est vraisemblable qu'elles se soient développées à partir d'un kyste résiduel de la poche de Rathké qui se serait anciennement rupturé et aurait déterminé une réaction inflammatoire maintenant organisée, calcifiée et ossifiée.

Les poumons contiennent aux bases des foyers généralement confluents de broncho-pneumonie et d'atélectasie. Au sommet droit, il y a un nodule scléreux riche en fibres élastiques et en partie ossifié. Le péricarde viscéral est épaissi, un peu scléreux et parsemé de traînées lymphoplasmocytaires. Le foie présente une métamorphose grasseuse très prononcée. Aux surrénales, on note une hypertrophie relative de la zone glomérulaire de la corticale par rapport à la trabéculaire et à la fasciculée. Il y a une dégénérescence modérée de l'appareil tubulaire rénal. Les testicules sont atrophiques, aspermogènes et modérément scléreux. Enfin les îlots de Langerhans pancréatiques sont en nombre et de volume sensiblement normaux, mais pauvres en cellules et d'aspect très œdémateux.

Les prélèvements intestinaux (figure 3) montrent dans le chorion de la muqueuse une infiltration très importante d'éléments cellulaires macrophagiques assez volumineux, arrondis, à protoplasme finement granuleux, très discrètement colorés par l'érythrosine. L'estomac n'en contient pas mais elles apparaissent brusquement sur le versant duodénal du pylore. On n'en retrouve pas non plus au niveau du côlon. Au petit intestin, elles sont accumulées uniquement dans le chorion de la muqueuse, au-dessus de la *muscularis mucosæ* ; on remarque aussi à ce niveau quelques capillaires lymphatiques dilatés.

Les ganglions mésentériques (figure 4) montrent au faible grossissement une structure très perturbée : le tissu lymphoïde est très rare et remplacé par des plages cellulaires pâles parsemées de nombreuses cavités assez arrondies, donnant un aspect polymicrokystique caractéristique. Ces cavités correspondent en fait à des sinus lymphatiques dilatés dont le contenu graisseux a été dissous durant la préparation de la coupe. Cependant une coloration au Soudan IV après coupe à congélation (figure 5) démontre bien la présence de graisses dans les microkystes. Plusieurs d'entre eux sont en plus limités par un liséré plus ou moins complet de cellules géantes de type à corps étranger

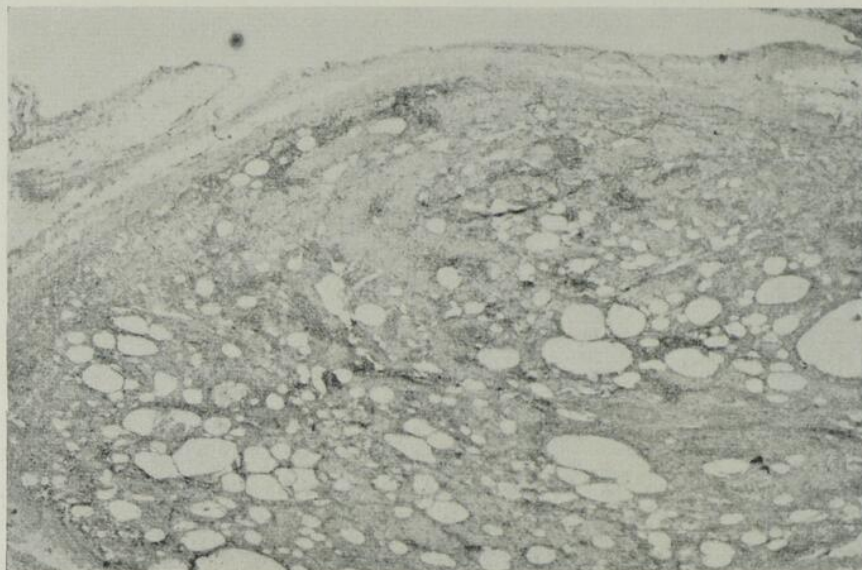


Figure 3. — Ganglion mésentérique. Aspect général montrant la perturbation structurale. Les multiples cavités reproduisent un aspect en « fromage de gruyère ». Noter l'infiltration diffuse par des cellules claires. (Hémalun-érythrosine-safran. $\times 16$.)

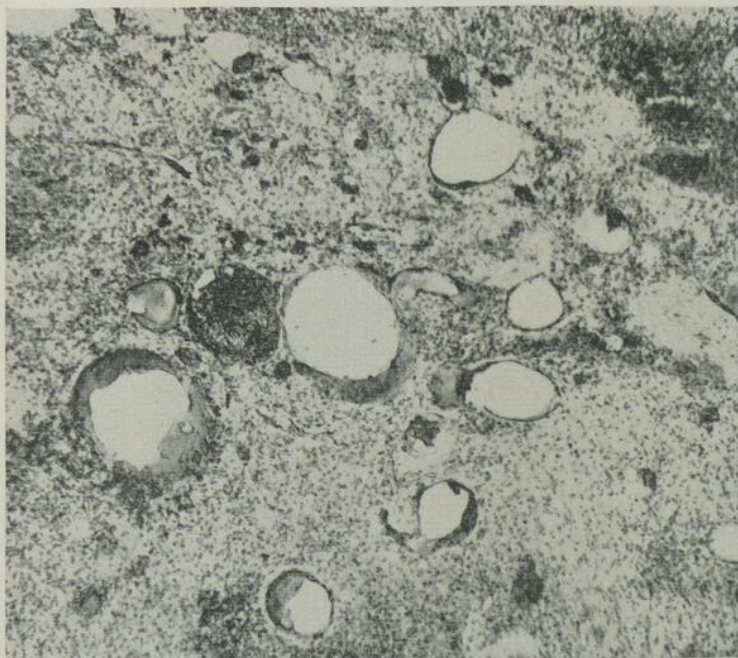


Figure 4. — Ganglion mésentérique montrant la présence de graisses dans les sinus dilatés. Une partie de ce matériel s'est vidée au cours des manipulations. (Soudan IV après coupe à congélation. $\times 100$.)

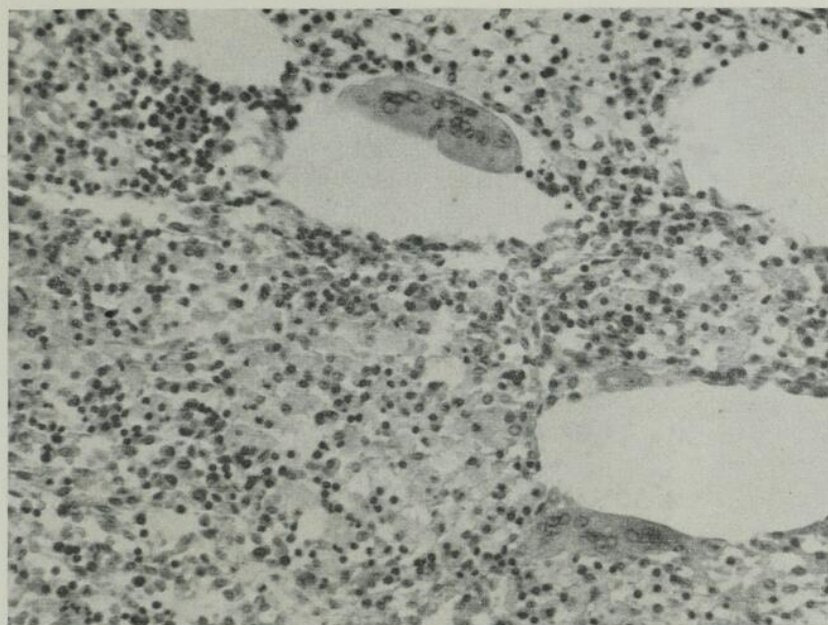


Figure 5. — Ganglion mésentérique. Détail des éléments macrophagiques disséminés dans le tissu lymphoïde. Remarquer les cellules géantes à corps étranger disposées autour des vacuoles graisseuses. (Hémalum-érythrosine-safran. $\times 255$.)

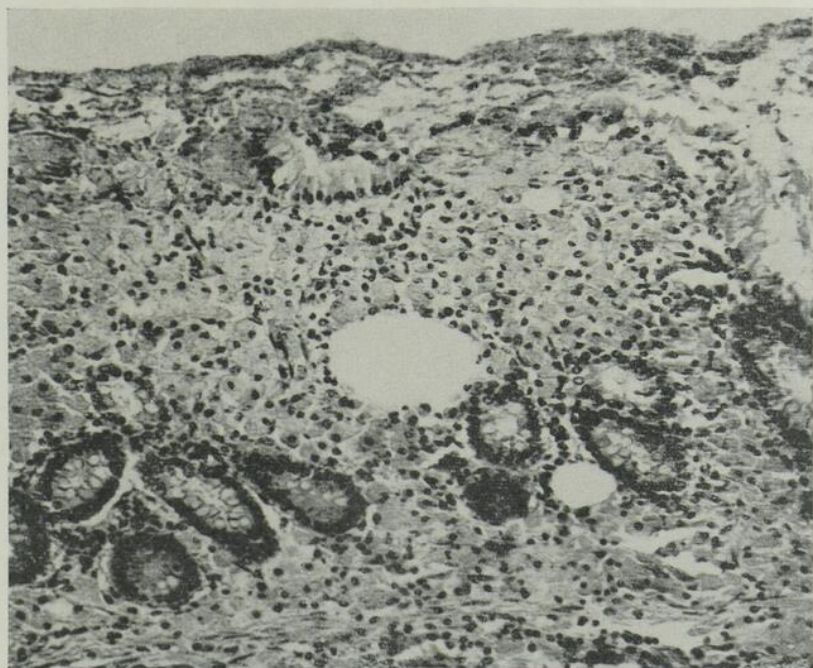


Figure 6. — Muqueuse intestinale. Importante accumulation de macrophages à protoplasme clair dans le stroma de la muqueuse. Les glandes sont comprimées et atrophiques. On remarque quelques vacuoles graisseuses. (Hémalun-érythrosine-safran. $\times 155$.)

(figure 6). Enfin le reste du tissu ganglionnaire est occupé par des plages d'éléments macrophagiques identiques à ceux de la muqueuse intestinale.

Nous avons pratiqué sur ces macrophages intestinaux et mésentériques quelques colorations spéciales qui ont confirmé les résultats obtenus par d'autres rapporteurs. Le mucicarmine de Meyer est faiblement positif. L'épreuve de McManus à l'acide periodique et à

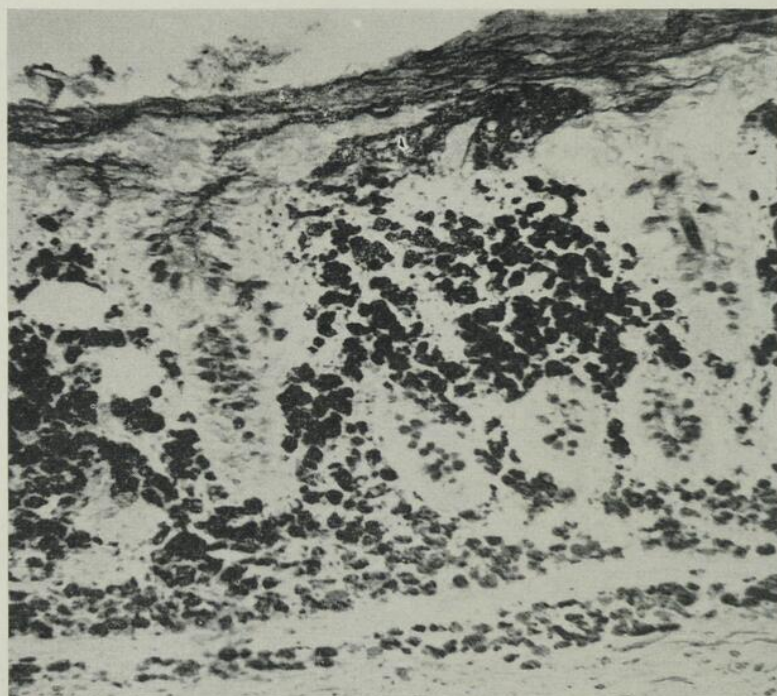


Figure 7. — Muqueuse intestinale. Coloration intense des éléments macrophagiques par la leuco-fuchsine après oxydation par l'acide periodique. Cette méthode histochimique met en évidence les polysaccharides. (A.P.S. $\times 155$.)

la leucofuschine de Schiff pour la démonstration des polysaccharides est par contre fortement positive (figure 7). La digestion par la diastase de malt n'en modifie pas le résultat, permettant d'éliminer la présence de glycogène dans ces cellules. Cette donnée, associée à la mucicarmine-philie, à l'insolubilité et aux propriétés métachromatiques de ce matériel

permet de le classer dans le groupe des glycoprotéines. Cette notion ne manque pas d'importance car plusieurs auteurs ont considéré ces éléments cellulaires comme de nature lipophagique. Whipple (1) avait bien remarqué que leur contenu ne se colorait pas à l'acide osmique, mais ce n'est qu'en 1949, que Black Schaffer (5) a de nouveau attiré l'attention sur ce fait et identifié le matériel phagocyté.

COMMENTAIRES

Le principal intérêt de cette observation réside dans l'association de la maladie de Whipple à des lésions endocriniennes surtout hypophysaires. Cette association n'est peut-être pas sans importance si on considère les différentes hypothèses pathogéniques de la maladie. Jusqu'à maintenant, en effet, plusieurs mécanismes ont été suggérés, mais aucun n'est démontré. On pense d'abord à une occlusion du canal thoracique, mais une telle lésion n'a jamais été observée à l'autopsie. Plusieurs auteurs ont alors cru à des troubles enzymatiques d'origine pancréatique, à des phénomènes d'absorption de graisses anormales, à une excrétion et réabsorption des lipiques par la muqueuse ou à une resynthèse anormale de ces substances après leur absorption. Ces manières de voir ne sont qu'hypothétiques et n'expliquent pas à elles seules la présence de glycoprotéines dans les macrophages. Cette substance étant de constitution voisine du mucus intestinal, l'origine la plus plausible de son accumulation serait comme le signale Upton (6) un phénomène anormal d'absorption par la muqueuse de ses propres sécrétions.

De toute façon, il faut à la fin penser à un processus d'absorption pathologique intéressant à la fois les sucres et les lipides. Ceci n'est pas illogique si on considère les travaux cités et effectués par Haas et Haas (7) au sujet de la maladie cœliaque dont les manifestations cliniques et biologiques sont les mêmes que celles de la sprue non-tropicale et de la maladie de Whipple. Ces auteurs tendent à démontrer que le trouble métabolique lipidique dans la maladie cœliaque n'est pas primitif, mais secondaire à un vice d'absorption des polysaccharides n'affectant pas les monosaccharides. Des patients soumis à une diète riche en mono-

saccharides pourraient utiliser normalement les graisses. Ces données n'ont pas été considérées dans la maladie de Whipple. Peut-être pourraient-elles éclairer les notions actuelles et aider au traitement. Jusqu'ici, en effet, toutes les thérapeutiques essayées ont été vaines.

Dans un autre ordre d'idées, enfin, il faut mentionner l'opinion émise récemment par quelques auteurs, en particulier Clemmesen (8), Kampmeier et Peterson (9), Plummer et collaborateurs (2) et Upton (6). Frappés par les antécédents arthropathiques et par les polysérites qui accompagnent la maladie de Whipple, ces auteurs ont voulu établir une relation entre elle et les maladies d'adaptation comme les états rhumatismaux ou les maladies collagènes. D'ailleurs la majorité des rapporteurs avaient noté chez leurs patients des signes cliniques et biologiques assez évidents d'épuisement surrénalien. Des études assez étendues ont de plus démontré l'importance des stéroïdes surrénaliens et des phospholipides dans l'absorption des graisses. Dans quelques cas, enfin, furent signalés des syndromes d'insuffisance polyendocrine d'origine vraisemblablement hypophysaire, mais avant notre observation, seuls Escudero et ses collaborateurs (10) ont décrit des lésions anatomiques de cette glande sous forme de multiples kystes colloïdes du lobe antérieur.

En somme, il semble assez logique d'introduire la lipodystrophie intestinale dans le groupe des maladies de l'adaptation, mais là encore il reste difficile d'expliquer les lésions anatomiques. Le trouble d'absorption pourrait être consécutif à une affection étendue des revêtements séreux et endothéliaux, comme on peut en voir dans la maladie rhumatismale. D'un autre côté, cependant, on ne retrouve pas de lésions histologiques endothéliales ; les signes d'insuffisance surrénalienne peuvent être concomittants à la cachexie et les épanchements séreux peuvent s'expliquer par l'hypoprotéïnémie. Même dans notre cas, il est assez difficile d'affirmer l'influence hypophysaire dans l'évolution du syndrome intestinal. Pour l'instant, il est peut-être plus prudent de considérer la lipodystrophie intestinale comme due à un trouble fonctionnel primitif et localisé à la muqueuse intestinale, troublant l'absorption des sucres, des graisses et possiblement des protéines. La maladie nous semble donc plus apparentée à la sprue et à la maladie cœliaque, qu'aux syndromes d'adaptation.

RÉSUMÉ ET CONCLUSION

Nous avons rapporté l'observation et les constatations nécropsiques et histologiques d'un cas assez particulier de maladie de Whipple. En plus des lésions habituelles intestinales et ganglionnaires mésentériques, le patient présentait une lésion destructive antéhypophysaire assez étendue et quelques signes d'insuffisance polyendocrine du type de la maladie de Simmonds. Cette observation est intéressante en rapport avec les hypothèses pathogéniques de la maladie où des facteurs hypophysio-surréaliens ont été mentionnés, mais très imparfaitement démontrés.

BIBLIOGRAPHIE

1. WHIPPLE, G. H., A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues, *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **18** : 382-391, 1907.
2. PLUMMER, K., RUSSI, S., HARRIS, W. H. jr., et CARAVATI, C. M., Lipophagic intestinal granulomatosis (*Whipple's disease*) : Clinical and pathologic study of 34 cases, with special reference to clinical diagnosis and pathogenesis, *Arch. Int. Med.*, **86** : 280-310, 1950.
3. HENDRIX, J. P., BLACK-SCHAFFER, B., WITHERS, R. W., et HANDLER, P., Whipple's intestinal lipodystrophy : Report of 4 cases and discussion of possible pathogenic factors, *Arch. Int. Med.*, **85** : 91-131, 1950.
4. RUSSO, F. R., Whipple's disease : Review of the literature and report of 2 cases, *Arch. Int. Med.*, **89** : 600-614, 1952.
5. BLACK-SCHAFFER, B., Tinctorial demonstration of a glycoprotein in Whipple's disease, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, **72** : 225-227, 1949.
6. UPTON, A. C., Histochemical investigations on the mesenchymal lesions in Whipple's disease, *Am. J. Clin. Path.*, **22** : 755-764, 1952.

7. HAAS, S. V., et HAAS, M. P., Management of celiac disease, *J. B. Lippincott & Co.*, éditeurs, 1951.
 8. CLEMMENSEN, J., Steatorrhea, arthro-pericardic (mesenteric chyladenectasis) : Review and report of case, *Acta Med. Scandinav.*, **121** : 495-524, 1945.
 9. KAMPMEIER, R. H., et PETERSON, J. C., Whipple's disease : Its relationship to the rheumatic state, *Tr. Am. Clin. & Climatol. A.*, **61** : 248-268, 1949.
 10. ESCUDERO, P., MOSTO, D., et LANDABURE, P. B., Lipodistrofia intestinal de Whipple, *Arch. Soc. argent. anat.*, **7** : 139-163, 1945.
-

SYNTHÈSE
DE LA MALADIE GLYCOGÉNIQUE DU FOIE
**(Maladie de von Gierke, thésaurismose glycogénique, hépato-
mégalie polycorique) ***

par

Antoine LARUE

Hôpital de la Crèche Saint-Vincent-de-Paul

En raison de sa rareté et de son diagnostic difficile, cette maladie est le plus souvent reconnue lors de l'autopsie des sujets.

C'est ce qui arriva chez un premier patient hypotrophique vu à l'occasion d'une broncho-pneumonie suraiguë avec défaillance cardiaque. L'autopsie démontra que le gros foie que nous avons cru de prime abord secondaire à une insuffisance ventriculaire droite n'était en fait qu'un foie glycogénique. []

Dans les jours qui suivent le décès de ce premier malade, un autre patient âgé de deux ans est hospitalisé pour anorexie, vomissements fréquents, hypotrophie, pâleur et faiblesse musculaire, manifestations que nous rattachons en partie à l'exclusivité de l'alimentation lactée à laquelle l'enfant est revenu de lui-même. Cependant, à l'examen des organes profonds, nous trouvons un foie débordant les côtes de quatre travers de doigt.

* Présenté à la Société de Pédiatrie de Québec, le 27 novembre 1952.

Plus averti, cette fois, nous demandons les examens susceptibles de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de thésaurismose glycogénique. La glycémie est de 0,60 g pour mille ; les urines ne contiennent pas de sucre mais de l'acétone en abondance. Un coma subit survenu après des vomissements répétés, nous incite, en présence d'une hypoglycémie encore plus marquée, à donner 20 cm³ de sérum hypersucré à 20 pour cent. Cette injection suffit à remonter la glycémie à 3,50 g. En présence de cette hausse alarmante et de la persistance de l'état comateux, un essai de deux unités seulement d'insuline ramène aussi brusquement la glycémie à 0,40 g. L'enfant demeure comateux jusqu'à sa mort soit seize heures après le début du coma.

Le rapport histologique des organes prélevés à l'autopsie nous apprend que le foie et les reins étaient surchargés de glycogène et qu'il s'agissait bel et bien d'un von Gierke. La constatation de quelques symptômes similaires au premier cas nous avait, cette fois, fait songer avant l'issue fatale à ce diagnostic de thésaurismose.

L'observation de ces deux cas consécutifs nous incite aujourd'hui à faire une revision complète de cette maladie plutôt rare mais que chacun de vous a sans doute aussi rencontrée dans sa clientèle.

ÉTILOGIE

Tous les auteurs s'accordent à reconnaître une étiologie congénitale, probablement familiale, causée par un déficit enzymatique. La preuve physio-pathologique de cet avancé s'appuie sur ce fait reconnu qu'une biopsie de foie normale ne décèle plus de glycogène après vingt-quatre heures alors que la biopsie d'un foie polycorique en révèle après quarante-huit et même soixante-douze heures dans des proportions de plus de dix pour cent. Cette présence marquée de glycogène dans un foie malade disparaît si l'on y ajoute un extrait de foie normal qui possède l'enzyme préposée à la glycogénolyse.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le foie normal convertit le dextrose en glycogène et inversement, selon Thanhauser, par son système intracellulaire de phosphorylase-

phosphatase, libère à nouveau, au besoin, le dextrose nécessaire à l'organisme. Dans la maladie de von Gierke, le dextrose se transforme en glycogène, il est vrai, mais demeure sous cette forme. D'où accumulation pathologique dont le surplus peut envahir d'autres tissus, tels les reins, le cœur, les muscles et le cerveau, lesquels, à leur tour, ne parviennent pas à dissocier en acide lactique ce glycogène trop abondant.

Cette thésaurismose est mise en évidence par le test à l'adrénaline. Une glycémie est faite avant l'injection de 0,5 cm³ d'adrénaline à un pour mille. Des glycémies répétées, une demi-heure, une heure et deux heures après l'injection, ne révèlent pas de hausse de glycose sanguin comme l'on pourrait s'y attendre mais manifestent un état stable et parfois, au contraire, une hypoglycémie. Cet état, que plusieurs disent pathognomonique, peut être absent en raison de la dégradation compensatrice des protéines en glucose, d'où : glycémie quasi normale, azotémie élevée et retard de croissance par dépenses protéiques trop exagérées.

L'acétonurie existe souvent lors des poussées infectieuses ou des jeûnes provoqués. La lipémie et la cholestérolémie sont ordinairement élevées à cause de la réserve forcée des graisses dans le sang et les tissus, la désintégration des lipides étant intimement liée à la dissociation des glucides dans le foie. Quant à la courbe tracée par la glycémie provoquée, elle est parfois élevée comme dans le diabète mais plus souvent elle reste basse mais prolongée.

SYMPTOMATOLOGIE

La complexité de ce syndrome a poussé les auteurs à diviser cette maladie en deux formes cliniques : a) atteinte hépatique généralement suivie de surcharge rénale ; b) atteinte cardiaque souvent accompagnée de surcharge du tissu musculaire strié.

a) C'est parfois peu après la naissance que certains auteurs ont rencontré la forme hépato-rénale, mais c'est surtout au cours de la deuxième année que les symptômes se manifestent : ventre globuleux dû à l'hépatomégalie isolée, anorexie tenace, retard pondéral, statural et locomoteur, vomissements répétés et coliques à la moindre ingestion

TABEAU DE LA PATHOGÉNIE DE LA THÉSAURISMOSE
(d'après BRIDGE & HOLT, *J. of Pediatrics*, 27 : 299, 1945)

HYPOGLYCÉMIE CONGÉNITALE DE LA DISSOCIATION (glycogénolyse du glycogène)	
HYPOGLYCÉMIE SECONDAIRE (carences, infections)	HYPOGLYCÉMIE ABAISSÉE PAR ADRÉNALINE
Acétonémie (acidose)	
Convulsions	
Nanisme (infantilisme)	
Proténiémie abaissée	
Augmentation du glucose au dépens des protéines	
Inanition diabétique	
	HYPOGLYCÉMIE ABAISSÉE PAR ADRÉNALINE
	TISSUS SURCHARGÉS DE GLYCOGÈNE
	Conversion en graisses
	Métabolisme musculaire perturbé
	Fonctions hépatiques perturbées
	Globules blancs inactifs
	Obésité
	Faiblesse Fatigue Dyspnée
	Prothrombine diminuée
	Infections
	Hémorragies

forcée, crises convulsives avec perte de conscience lors des poussées infectieuses. Ces sujets hypotrophiques, à figure bouffie et tombante, aux membres grêles et faibles, mais dont l'abdomen est volumineux, sont souvent considérés comme myxœdémateux et, selon Beumer, « leur organisme se comporte comme un pauvre hère qui mendie toute sa vie et chez lequel on découvre après sa mort une grosse fortune ».

b) La forme cardio-musculaire entraîne rapidement la mort de presque tous les sujets atteints dès la première année de leur vie par infection surajoutée et décompensation cardiaque. Tout comme dans la forme hépato-rénale, les patients sont asthéniques, mal développés et sujet à des crises lipothymiques fréquemment mortelles. Le diagnostic est presque toujours une découverte radiologique car c'est ici que se rencontre le gros cœur sans souffle pouvant remplir presque tout l'hémi-thorax gauche. En effet, les tests et indices métaboliques sanguins sont normaux et il n'y a que la biopsie musculaire qui, quelquefois, peut aider au diagnostic clinique.

HISTOPATHOLOGIE

Contrairement à plusieurs maladies de dégénérescence (Gaucher, Nieman-Pick, Schüller-Christian) ce n'est pas dans le tissu réticulo-endothélial mais dans la cellule noble elle-même que s'accumule la substance de réserve. Une biopsie du foie, conseillée chaque fois que nous sommes en présence d'une hépatomégalie d'origine douteuse, nous fait voir des cellules hépatiques de huit à dix fois leur dimension normale, avec un noyau repoussé à la périphérie par le glycogène accumulé.

Dans l'épithélium des tubules rénaux se dépose également une forte quantité de graisse et de glycogène. Les glomérules et la capsule rénale en sont quasi indemnes toutefois. La rate demeure normale, sauf si la lipémie a persisté trop longtemps.

Quant au cœur, hypertrophié de deux à cinq fois dans toutes ses dimensions, microscopiquement, son tissu musculaire est rempli de cellules dégénérées d'aspect vacuolaire contenant jusqu'à six à huit pour cent de glycogène (normalité : un pour cent).

ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

La maladie de von Gierke est le plus souvent mortelle. Parfois, la forme hépato-rénale progresse lentement et se transforme avec l'âge en diabète ou cirrhose.

Il n'existe pas de traitement spécifique à cette affection ; même les injections ou ingestions d'enzymes hépatiques sont restées sans succès.

La digitalisation doit être essayée pour soutenir le cœur qui flanche.

La diète sera riche en protéines pour compenser les pertes protidiques et en hydrates de carbone pour lutter contre l'hypoglycémie et l'acétonémie.

La choline a été suggérée pour empêcher l'accumulation des graisses au foie mais, somme toute, ces traitements sont symptomatiques et le plus souvent vains devant la marche fatale de cette entité clinique.

SYNDROMES
D'HYPERFONCTIONNEMENT CORTICO-SURRÉNAL

Aperçu clinique et physio-pathologique

par

Henri BÉNARD, M^{me} A. CRUZ-HORN et P. RAMBERT

de Paris

Dès l'antiquité la plus haute, l'esprit d'observation des anciens avait été frappé par certains faits de puissance insolite, de croissance étonnamment rapide et bien vite interrompue, de sexe apparemment changeant ou mal déterminé, qui semblent avoir trouvé leur reflet dans certaines légendes de la mythologie.

Une donnée de première importance fut apportée au début du XIX^e siècle par Tilesius (1) puis par Cooke (2) qui, à l'autopsie de deux fillettes atteintes de *virilisme* et d'*obésité* constatèrent une tumeur de la surrénale. La question est entrée dans le domaine classique avec les observations de Bulloch et Sequeira (3), de Marchand (4) qui trouve une hyperplasie surrénale dans le *pseudo-hermaphrodisme*, de Apert (5) et Gallais (6) qui isolent l'*hirsutisme surrénal*.

Ces descriptions, auxquelles il convient d'ajouter celle du *diabète des femmes à barbe* de Achard et Thiers (7), avaient peu à peu solidement édifié le chapitre de l'*hyperfonctionnement cortico-surrénal*, lorsqu'en 1932, réunissant plusieurs observations antérieures, Cushing (8) fit connaître un

syndrome assez voisin cliniquement du syndrome d'hyperfonctionnement cortico-surrénal mais imputable, selon lui, à un *adénome basophile de l'hypophyse*. Ainsi se posait sur le terrain pathologique le problème des *corrélations hypophyso-surrénales* que les progrès de l'endocrinologie contemporaine n'ont pas encore achevé d'élucider.

* * *

L'hyperfonctionnement cortico-surrénal appartient surtout au sexe féminin.

Il peut être dû soit à une *hyperplasie simple* du cortex surrénal, conditionnée ou non par un hyperfonctionnement hypophysaire, soit à une *tumeur*, bénigne ou maligne, du cortex.

D'autre part, ses manifestations sont essentiellement variables suivant le *moment de son apparition* et il convient, à ce point de vue, de distinguer :

- les formes congénitales,
- les formes du jeune enfant, et
- les formes survenues après la puberté, chez l'adulte.

I. — FORMES CONGÉNITALES

Pseudo-hermaphrodisme

Il s'agit ici presque toujours de sujets de *sexe féminin*. L'hyperfonctionnement survenant dès la vie intra-utérine entraîne des troubles du développement du tractus génital aboutissant à un *pseudo-hermaphrodisme féminin*.

Le sexe réel est bien féminin, car il existe des ovaires ; mais les organes génitaux externes sont d'un type masculin plus ou moins accentué.

La nouvelle née est, de ce fait, souvent prise pour un garçon et inscrite comme tel sur les registres de l'état civil. L'anomalie de développement ne se limite pas, en effet, toujours à une simple hypertrophie clitoridienne. Celle-ci se complique souvent d'une réduction de la fente vulvaire donnant alors un aspect d'hypospadias avec cryptorchidie.

Quelquefois même, des pelotons adipeux dans les grandes lèvres soudées donnent l'illusion de testicules.

La lésion surrénale étant une simple hyperplasie bénigne, l'enfant grandit. La puberté survient donnant au sujet l'aspect et le comportement d'un garçon. Le clitoris se développe simulant une verge de dimension habituellement infantile. Des érections et des éjaculations sont possibles. Certains sujets ont pu même avoir une vie sexuelle masculine active et se marier.

Exceptionnellement, des écoulements périodiques sanglants orientent vers le sexe réel quand ils ne sont pas pris pour des hématuries.

La survie peut être très longue, atteindre 70 ans comme dans le cas de Fawcett (9) où l'autopsie révéla, à côté d'ovaires, la coexistence d'un utérus et d'une prostate.

Dans quelques cas exceptionnels, le pseudo-hermaphrodisme est commandé non plus par une hyperplasie simple, mais par une tumeur. Une puberté précoce avec hirsutisme ou état cushingoïde se développe alors dont le pronostic sera variable, fonction du plus ou moins d'évolutivité de la tumeur.

II. — SYNDROMES ADRÉNO-GÉNITAUX DE L'ENFANT

Lorsque l'hyperfonctionnement cortico-surrénal survient après la naissance, chez le jeune enfant, il est presque toujours le fait d'une tumeur bénigne ou maligne.

Dans une statistique récente de Wilkins (10), réunissant 70 cas, 53 concernaient des filles et 17 des garçons.

a) Garçons :

Chez le *garçon*, on assiste à une croissance anormalement rapide et au développement d'une force musculaire excessive. En quelques mois, l'enfant grandit et prend une taille très supérieure à celle de son âge ; la dentition est en avance et, surtout, l'importance des masses musculaires et la force correspondante font de ces enfants de véritables « enfants hercules ». C'est ainsi qu'un enfant de 5 ans, observé par Rolleston (11) mesurait 1 m 37, pesait 23 kg et pouvait porter un homme de 70 kg ; un autre de 3 ans soulevait un marteau de 17 livres.

Parallèlement apparaissent des signes pubertaires : le système pileux se développe, la verge prend la dimension de celle d'un adulte, des érections surviennent, mais il ne s'agit là que d'une *pseudo-puberté précoce*, car les testicules restent infantiles et le liquide d'éjaculation est dépourvu de spermatozoïdes.

L'« âge osseux », caractérisé par les points d'ossification est en retard sur l'« âge statural », mais très en avance sur l'âge réel.

Quant à l'« âge intellectuel », il demeure d'ordinaire celui de l'âge réel.

Lorsque la tumeur surrénale est de nature maligne, la mort se produit en 2 à 5 ans, parfois dans un état de cachexie d'aspect sénile.

Mais quand la lésion est constituée par un simple adénome, la survie peut atteindre de nombreuses années. Dans ces cas, la croissance qui avait pris une avance considérable s'arrête par soudure prématurée des cartilages de conjugaison : contre toute attente, les enfants géants deviennent des adultes petits, parfois avec une tendance à l'achondroplasie.

b) Filles :

Chez la petite fille, l'élément clinique dominant est également l'*accroissement exagérément rapide de la taille* et l'apparition d'une *pseudo-puberté précoce*. Mais, à l'inverse de ce qui se passe chez le jeune garçon, il n'y a pas de développement excessif des masses musculaires et la force reste modérée.

D'autre part, la pseudo-puberté, avec ovaires infantiles et absence de règles, présente des caractères très particuliers : elle s'accompagne d'*hirsutisme* et de *virilisme* ; le système pileux devient très abondant et de type masculin, intéressant la face et le thorax ; le clitoris prend l'aspect d'une verge infantile ; les seins ne se développent pas.

Par ailleurs, la voix est grave et le comportement de l'enfant devient garçonnier.

Si le sujet survit, la taille perd plus ou moins rapidement son avance pour se fixer un peu au dessous de celle d'une adulte normale.

Exceptionnellement, une puberté précoce vraie a pu être notée avec développement des seins et apparition très irrégulière du reste, de la menstruation. L'hirsutisme et le virilisme sont habituels en pareil cas.

De nombreuses variantes du syndrome adrénogénital de l'enfant peuvent s'observer dans les deux sexes.

Sur 17 cas concernant des garçons, Wilkins (10) relève 12 pseudo-pubertés précoces, 2 syndromes de Cushing, 2 obésités, une gynécomastie ; chez 53 filles, 31 pseudo-pubertés précoces, 14 syndromes de Cushing, 6 associations de pseudo-puberté précoce et de syndrome de Cushing, 2 obésités simples.

Enfin, dans des observations curieuses de Butler, de Wilkins et Thelander, de Cholffin, la macrogénitosomie s'associait, d'une façon paradoxale, à un syndrome d'insuffisance surrénale avec pigmentation.

III. — HYPERFONCTIONNEMENT CORTICO-SURRÉNAL CHEZ L'ADULTE

L'hyperfonctionnement cortico-surrénal de l'adulte peut frapper des sujets très jeunes, sitôt après la puberté, mais il se manifeste souvent plus tard, dans la 3^e ou 4^e décade, rarement après la cinquantaine.

Plus fréquent chez la femme que chez l'homme, il revêt, selon le sexe, des aspects différents.

Chez la femme, il entraîne, soit un *virilisme pur*, soit un *syndrome de Cushing*, soit une intrication des deux syndromes.

Chez l'homme, le tableau est celui d'un *syndrome de Cushing*, plus rarement d'un *état de féminisation*.

a) *virilisme pur de la femme* :

Un des premiers signes du trouble endocrinien est la *raréfaction ou la disparition des règles*.

Bientôt se développe un système pileux abondant, tantôt dur et épais, tantôt fin, envahissant le tronc, les membres, la face qui se charge de barbe et de moustache. La toison pubienne, au lieu de se limiter comme chez la femme normale par une ligne supérieure horizontale, remonte comme chez l'homme en triangle vers la région ombilicale. Cette *hypertrichose de type mâle* plus ou moins développée suivant les cas, allant jusqu'à l'hirsutisme, *contraste avec la raréfaction habituelle des cheveux*.

Parallèlement à cette modification profonde de l'aspect du sujet, le *clitoris s'hypertrophie*, les *seins régressent*, la *voix prend une tonalité grave*.

L'*allure virile* se complète enfin par la perte du modelé féminin, par une exagération de la musculature, par un *renversement du comportement psycho-sexuel*, la disparition de l'attirance vers l'homme, des tendances homosexuelles.

b) *Syndrome de Cushing* :

Dans le virilisme pur, les troubles du métabolisme lipidique, protido-glucidique et calcique sont pratiquement absents. Ceux-ci caractérisent, au contraire, le syndrome de Cushing.

Un des éléments les plus objectifs de ce syndrome est l'*obésité*, obésité de type spécial, *facio-cervico-tronculaire*, respectant les membres et même la racine des membres. La face prend une apparence lunaire, elle présente un aspect rouge, congestif, très particulier.

Sur le tégument apparaissent de l'acné et surtout des *vergetures* énormes, rouges, flamboyantes, zébrant le thorax, l'abdomen, la région fessière, la naissance des bras et des cuisses.

Le système pileux se développe réalisant un *hirsutisme habituellement discret*, tandis qu'au contraire les cheveux se raréfient, mais il n'y a pas de virilisme proprement dit, le clitoris reste de dimensions normales, la voix demeure féminine, il n'y a pas de déviation du comportement psycho-sexuel.

Les règles sont supprimées ; les seins s'atrophient.

Le tableau se complète souvent par des *douleurs osseuses* traduisant une *décalcification* que met en évidence la radiographie ou qu'extériorisent une cyphose ou un tassement général du sujet.

La *tension artérielle* est parfois élevée. On peut noter de la *polyglobulie*.

Enfin, dans bon nombre de cas, existe un *diabète sucré*, tantôt évident, tantôt fruste et décelable par l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée.

Le virilisme et le syndrome de Cushing existent rarement dans leur pureté schématique, mais s'associent presque toujours, en proportions

du reste variables, réalisant des formes mixtes, telles que le *syndrome adréno-génital de Apert et Gallais* ou le *diabète des femmes à barbe de Achard et Thiers*.

L'évolution est fonction du degré de malignité de la lésion surrénale.

c) *Chez l'homme adulte*, l'hyperfonctionnement cortico-surrénal ne se traduit pas par une exagération de la virilité.

Il s'exprime le plus souvent par un syndrome d'*obésité pléthorique et ostéoporotique du type Cushing*, mais dans quelques cas, le tableau clinique se réduit à un *état de féminisation* du reste discret.

L'élément le plus important est alors une *gynécomastie* avec pigmentation du mamelon ; exceptionnellement, on note une sécrétion lactée (sécrétion lactée dans le cas de Zum Busch (12), sécrétion séreuse dans celui de Lisser) (13). Les testicules sont petits, le désir sexuel absent ou inversé. Par contre le système pileux reste masculin.

Les tumeurs corticales responsables de ces états de féminisation sont le plus souvent des tumeurs malignes.

L'hyperfonctionnement cortico-surrénal peut réaliser des *aspects mineurs* souvent trop peu caractéristiques pour que leur nature puisse être affirmée cliniquement.

Tel est le cas des *formes incomplètes du syndrome de Cushing*. Ce sont parfois des stades initiaux qui n'aboutiront au tableau classique qu'après un long délai : une de nos malades, par exemple, présenta une obésité considérable d'installation brusque avec très légère hypertrichose ; ce ne fut que 20 ans plus tard que le syndrome de Cushing devint typique.

Plus délicats à interpréter sont les faits que les auteurs anglo-saxons qualifient de « *cushingoïdes* » où se trouvent réunis deux ou trois des troubles fondamentaux ; obésité de type bovin associée soit à une hypertrichose, soit à une hypertension, soit à une glycosurie. La possibilité d'*états constitutionnels* doit être envisagée et la confrontation des parents qui présentent le même type morphologique évitera des explorations plus complètes.

C'est dans le cadre de ces *formes frustes* que se classe le *diabète des femmes à barbe* d'Achard et Thiers (7) qui associe diabète, hypertrichose et parfois hypertension et obésité.

La symptomatologie peut être encore moins explicite : des observations classiques ont montré qu'un diabète, une hypertrichose, une gynécomastie isolés pouvaient être la seule traduction clinique d'une tumeur cortico-surrénale.

Des hypertrichoses sans signes de virilisation importants peuvent relever d'un trouble surrénal : nous avons trouvé dans de tels cas une excrétion moyenne des 17-cétostéroïdes supérieure à celle constatée au cours de certains syndromes de Cushing authentiques ; mais bien souvent, il s'agit d'états constitutionnels sur lesquels le traitement n'a aucune prise.

En présence de ces aspects frustes, de ces formes mono-symptomatiques, une critique très sévère doit s'exercer et il ne faut tenir compte que des déviations hormonales nettes, constatées de façon permanente.

* * *

Qu'il s'agisse de puberté précoce chez le jeune enfant, de virilisme, de syndrome de Cushing ou d'un état mixte similaire chez l'adulte, le diagnostic d'hyperfonctionnement cortico-surrénal doit être corroboré par toute une série d'explorations radio-cliniques ou bio-chimiques.

a) *Recherche de la tumeur surrénale :*

Les hyperplasies simples sont inaccessibles à l'examen clinique et les tumeurs même volumineuses ne sont pas toujours perceptibles à la palpation.

Plusieurs méthodes ont été proposées pour les mettre en évidence.

C'est ainsi que la *pyélographie* peut montrer un abaissement du rein ou une déformation de l'extrémité supérieure du bassinet. Mais il ne s'agit là que d'une indication : elle se trouva erronée chez une de nos malades, atteinte d'un syndrome de Cushing typique et chez laquelle l'autopsie révéla des surrénales normales.

Le *pneumo-rein*, préconisé par Cahill (14), s'obtient en injectant de l'air dans l'espace conjonctif périrénal. Grâce à cet artifice, la radiographie permet de voir les surrénales et de dépister une tumeur cliniquement latente. Mais ici encore des difficultés ou des causes d'erreur peuvent

intervenir ; chez un de nos malades, des adhérences empêchèrent l'injection de la loge rénale ; chez un autre, une ombre arrondie fit porter le diagnostic de tumeur surrénale que ne confirma pas la lombotomie.

La technique du *rétro-pneumo-péritoine*, imaginée par Ruis Rivas et pratiquée en France par De Gennes, paraît préférable à celle du pneumo-rein. Elle consiste à pousser de l'air dans le tissu rétropéritonéal à l'aide d'une aiguille rasant la face antérieure du coccyx. La répartition de l'air est très régulière et permet une bonne exploration radiologique des surrénales qu'on peut parfaire encore par des *tomographies*.

Enfin on peut tirer également d'utiles indications de l'*artériographie surrénalo-rénale* obtenue en injectant directement dans l'aorte une substance de contraste novocaïnée.

De toutes façons, si, en présence de signes endocriniens explicites, les méthodes d'exploration précédentes restent négatives, une *lombotomie bilatérale systématique* s'impose comme moyen le plus sûr de ne pas méconnaître une tumeur cortico-surrénale.

b) *Perturbations humorales :*

Des troubles de l'équilibre électrolytique — théoriquement inverses de ceux de la maladie d'Addison — ne s'observent dans l'hyperfonctionnement cortico-surrénal que d'une façon inconstante, 22 fois sur 45 dans une statistique de Soffer (15), 3 fois sur 8 dans les observations personnelles de cet auteur, 3 fois sur 30 dans une série rapportée par Willson, Power et Kepler (16).

Ces troubles n'appartiennent du reste qu'au syndrome de Cushing. Ils ont été étudiés par Lœb (17), par MacQuarrie, Johnson et Ziegler (18), par Anderson, Haymaker et Joseph (19), par Goldzieher (20), par Soffer et par les équipes de la clinique Mayo (Willson, Power et Kepler (16), Walters, Wilder et Kepler (21), etc.). Ces auteurs ont signalé une baisse de la chlorémie et de la kaliémie contrastant avec une élévation de la natrémie et de la réserve alcaline. Ces modifications sont non seulement inconstantes mais légères : le fait le plus net, lorsqu'il existe, est la baisse du potassium dans le plasma sanguin, qui peut tomber à la moitié du taux physiologique. L'élévation de la réserve alcaline reste habituellement modérée, ne dépassant guère 0,90 volume ; elle serait due, d'après

Kepler, à la deperdition du chlore par les urines, corrélative de celle du potassium. Dans une observation du même auteur, les troubles de l'équilibre électrolytique disparurent après ablation chirurgicale de la tumeur surrénale.

D'après Soffer, l'inconstance des perturbations électrolytiques tiendrait à l'intervention de mécanismes compensateurs : c'est ainsi que chez ses malades, l'injection d'acétate de désoxycorticostérone entraînait non comme chez le sujet normal une rétention de sodium mais, au contraire, une décharge de cet électrolyte dans les urines.

La balance azotée et la balance phosphorée sont négatives ; l'élimination de la créatinine est importante.

Beaucoup plus fréquents sont les troubles du *métabolisme hydrocarboné*. Dand la moitié des cas, Lukens, Flippen et Thigpen (22) notent une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone. Dans un tiers des cas de tumeur ou d'hyperplasie simple cortico-surrénale, ces troubles vont jusqu'au diabète franc, parfois insulino-résistant. Dans une observation de Sprague (23), le diabète fut le premier signe d'une tumeur cortico-surrénale.

* * *

Les progrès de *l'étude hormonologique des urines* sont venus apporter au problème de l'hyperfonctionnement cortico-surrénale des données d'un intérêt de premier plan.

On trouve dans les urines diverses hormones et produits d'élimination de ces hormones, les uns d'activité biologique faible, les autres dépourvus d'activité.

Les techniques modernes permettent de reconnaître et de doser :

- des œstrogènes et substances œstrogénoïdes,
- du prégnanédiol,
- des androgènes et 17-cétostéroïdes,
- des corticostéroïdes,
- des gonadotrophines,

Les dosages doivent être rapportés aux 24 heures. Mais tous les laboratoires connaissent les difficultés d'obtenir la totalité des urines d'un nyctémère. Aussi est-il prudent de faire, à titre de contrôle, un dosage de la *créatinine*. L'élimination quotidienne de cette substance est de 0 g 8 à 1 g 2 chez la femme et de 1 g 5 à 2 g chez l'homme. En dehors de ces chiffres, la récolte de l'urine doit être considérée comme quantitativement suspecte.

a) *œstrogènes et substances œstrogénoïdes* :

Les *œstrogènes et substances similaires* peuvent être facilement isolés des urines en tenant compte de leur nature *phénolique*. Ce sont les *phénolstéroïdes* de Jayle et ses collaborateurs (24).

Après hydrolyse, les urines sont extraites par l'éther et celui-ci est agité avec une solution alcaline qui s'empare des phénolstéroïdes et de certaines impuretés. Des lavages convenables permettent d'éliminer en partie ces derniers qui sont du reste en quantité relativement faible si l'hydrolyse a été effectuée avec la *glycuronidase*.

En agitant l'éther avec des solutions d'alcalinité différente, Jayle sépare dans les phénolstéroïdes une fraction phénolique faible (œstrone) et une fraction phénolique forte (œstradiol et œstriol.)

Les phénolstéroïdes ainsi isolés peuvent être testés *biologiquement* sur la rate ou la souris castrée, mais Jayle et ses collaborateurs ainsi que nous mêmes avons été frappés de l'intérêt que présente le dosage *chimique* global de ces substances actives et non actives : elles ont en effet entre elles partie liée et subissent parallèlement les mêmes fluctuations. On peut s'en rendre compte en suivant ces fluctuations chez la femme au cours d'un cycle menstruel.

Le dosage chimique des phénolstéroïdes peut être réalisé facilement par la *réaction de Kober* (25), surtout en suivant les modifications de technique apportées par Jayle et ses collaborateurs. Ces auteurs ajoutent à la réaction classique un temps de dilution par l'acétone. Ils font une lecture immédiate dans trois longueurs d'onde (460, 520 et 580 μ) et appliquent la formule de correction d'Allen (26). Ils obtiennent ainsi les phénolstéroïdes totaux. Ils font ensuite une seconde lecture, dans les mêmes longueurs d'onde, après 16 à 24 heures de repos à l'obscurité. La différence leur donne les œstrogènes actifs, notamment la folliculine. La concordance avec la méthode biologique est satisfaisante.

Au cours des syndromes d'hyperfonctionnement cortico-surrénal, des chiffres élevés d'œstrogènes et de phénolstéroïdes inactifs ont été trouvés dans les urines chez la femme comme chez l'homme. Chez ce dernier, dans les tumeurs réalisant un syndrome de féminisation, on peut

avoir une élévation plus ou moins considérable du rapport œstrogènes/androgènes.

Frank (27) dans 4 cas de néoplasie du cortex a trouvé dans les urines de 24 heures 1.000 à 10.000 unités souris tandis que dans 15 cas de syndrome de Cushing sans tumeur le taux était normal. Saphir et Parker (28), chez une jeune fille de 15 ans présentant une obésité avec hypertrichose et aménorrhée, ont relevé une élimination de 5.000 unités souris de folliculine par litre d'urine. A l'intervention, les surrénales étaient normales.

Chez un de nos malades atteint de syndrome de Cushing par tumeur maligne cortico-surrénale, le dosage biologique des œstrogènes a donné 1.800 unités internationales pour les urines de 24 heures.

b) *Prégnanediol.*

Le *prégnanediol* peut-être dosé dans les urines soit par la *méthode pondérale de Venning* (29), soit par la réaction *colorimétrique de Gutterman* (30).

Nous utilisons dans notre Service une technique dérivée de celle de Huber (31) et faisant appel, comme temps final, à la réaction de Gutterman.

L'urine acidifiée par 10 p. 100 d'acide chlorhydrique est recouverte de la moitié de son volume de toluène et chauffée, sous la protection d'un réfrigérant à reflux, à l'ébullition, durant 15 minutes. Après les lavages nécessaires, l'extrait toluénique réduit à 20-25 c.c. est filtré sur plaque pyrex de porosité moyenne et adsorbé sur une courte colonne d'alumine de Brockmann. Après lavage prudent, on fait une élution avec 10 c.c. d'un mélange d'éther de pétrole et de 20 p. 100 d'alcool éthylique. L'évaporation donne un beau produit cristallisé qu'on dissout dans l'acide sulfurique concentré. Une coloration orangée se développe qu'on mesure au photomètre. Le témoin doit être constitué par un « blanc » intégral dans lequel l'urine a été remplacée par le même volume de sérum physiologique.

Au cours de ces dernières années, Jayle (32) et son école ont proposé une méthode dans laquelle le *prégnanediol* est dosé indirectement par la quantité d'acide glycuronique qui lui est conjugué. L'urine acidifiée à pH 11 ou 13 est agitée avec du butanol qui extrait électivement une série de composés stéroliques glycurono-conjugués. Ce sont les GBS 11-13 (glycurono-conjugués butylosolubles à pH 11-13). Une précipitation par l'acétone isole le *prégnanediol glycurono-conjugué* (PG). La *réaction de Tollens* permet de doser l'acide glycuronique et par suite le *prégnanediol* qui lui est combiné.

Comme pour les phénolstéroïdes, Jayle pense que la mesure des GBS 11-13 totaux est pratiquement aussi intéressante que celle du prégnanediol glycurono-conjugué pris isolément.

Le prégnanediol — ou les GBS13 — peut être très augmenté dans les syndromes d'hyperfonctionnement cortico-surrénal par tumeur. (Venning, Weil et Browne) (33). Il en était ainsi chez le malade auquel nous avons déjà fait allusion et qui présentait un taux de prégnanediol, mesuré par la méthode de Jayle, de 75 mg par 24 heures, chiffre de l'ordre de ceux observés au cours de la gestation.

Marrinan et Butler (34) ont également signalé la présence dans les urines de quantités notables de prégnanetriol.

c) androgènes et 17-cétostéroïdes :

Les androgènes, après hydrolyse, peuvent être extraits des urines par le benzène et dosés *biologiquement* sur le chapon ou sur le rat castré.

Les travaux américains ont montré l'intérêt qu'il y avait à évaluer *chimiquement*, par la réaction de Zimmermann, un groupe de stéroïdes actifs et inactifs présentant comme caractère commun une fonction cétone fixée sur le carbone 17 : Ce sont les 17-cétostéroïdes.

La mesure des 17-cétostéroïdes a donné lieu à un nombre considérable de travaux qui ont mis en valeur la nécessité de certaines précautions d'ordre technique.

L'une de ces précautions indispensables concerne la conduite de l'hydrolyse qui précède l'extraction par un solvant organique, habituellement le benzène. Trop brutale, cette hydrolyse détruit une quantité plus ou moins considérable de 17-cétostéroïdes, qui échappe ainsi à la réaction finale de Zimmermann.

Nous utilisons dans notre service une technique que nous avons apprise à connaître dans le laboratoire de M^{me} Dingemans, à Amsterdam. Dans cette technique, d'une simplicité extrême, on procède *simultanément* à l'hydrolyse et à l'extraction. 250 c.c. d'urine, additionnés de 20 c.c. d'acide chlorhydrique à 25 p. 100 sont placés dans un ballon d'un litre et recouverts de 200 c.c. de benzène. Le ballon est muni d'un réfrigérant ascendant et l'on chauffe à ébullition modérée du benzène durant 5 heures. Le chauffage de l'urine en milieu acide provoque l'hydrolyse des 17-cétostéroïdes conjugués et, en raison des mouvements de convection thermique qui renouvellent les couches en contact des deux liquides, les 17-cétostéroïdes, sitôt libérés, passent dans la phase benzénique où ils échappent à l'action nocive d'un chauffage prolongé en milieu aqueux acide.

La réaction de Zimmermann proprement dite réclame, elle aussi, quelques précautions ; notamment l'alcool éthylique qui dissout la potasse doit être d'une grande pureté.

La lecture photométrique comporte également certaines exigences. Comme dans beaucoup de laboratoires, nous faisons deux lectures, l'une dans le bleu à 460 μ , l'autre dans le vert à 520 μ et appliquons la formule de correction de Fraser (35). Lorsque le rapport d'absorption dans le bleu et dans le vert $D\beta/D\gamma$ dépasse 0,8, la technique est à recommencer.

Le taux des 17-cétostéroïdes globaux peut être augmenté d'une façon considérable dans les tumeurs cortico-surrénales accompagnées de virilisme. On trouve dans la littérature médicale des chiffres de plusieurs centaines de milligrammes par 24 heures au lieu de 14 mg en moyenne chez l'homme et 8 mg chez la femme à l'état normal. Il s'élevait à 2.100 mg dans une observation de Dorfman (36) et collaborateurs concernant un homme de 30 ans porteur d'un cancer cortico-surrénal avec métastases. Par contre, dans d'autres relations de cancer cortico-surrénal, ces éliminations massives faisaient défaut.

Pour certains auteurs, le taux des 17-cétostéroïdes urinaires serait moins augmenté lorsque la tumeur cortico-surrénale s'exprime cliniquement par un syndrome de Cushing. Chez notre malade cependant, le chiffre des 17-cétostéroïdes atteignait par 24 heures 267 mg, soit 20 fois environ le chiffre normal.

A côté du dosage global des 17-cétostéroïdes, plusieurs méthodes ont été proposées pour évaluer séparément certaines fractions.

L'une des plus légitimes consiste à isoler les 17-cétostéroïdes ayant l'oxyhydryle du carbone trois en position *cis* et précipitables de ce fait par le digitonoside ; ce sont les β 17-cétostéroïdes dont l'intérêt provient de ce que ce sont des substances de provenance *exclusivement cortico-surrénale*.

Malheureusement, cette séparation est assez délicate : elle nécessite un isolement préalable des 17-cétostéroïdes totaux par le réactif T de Girard et n'est utilisée qu'assez rarement dans les laboratoires de clinique.

La *méthode polarographique* de Heyrovsky, mise à profit par Wolf (37) ainsi que par Butt (38) et leurs collaborateurs exige, elle aussi, l'intervention du réactif T de Girard et reste également une technique d'exception.

Au cours de ces dernières années, les remarquables travaux de Dingemans, Huis In't Veld et leurs collaborateurs (39) ont mis au point

une méthode simple de *séparation chromatographique* des 17-cétostéroïdes urinaires.

Leur technique consiste à préparer un extrait benzénique urinaire et à faire adsorber cet extrait benzénique par une colonne d'alumine de Brockmann. On soumet ensuite cette colonne à une élution méthodique en faisant passer sur elle à 48 reprises 50 c.c. de benzène. Les 8 premières éluations sont effectuées avec du benzène pur, les 24 suivantes avec du benzène additionné de 1 p. 1,000 d'éthanol, les 11 suivantes avec du benzène renfermant 5 p. 1,000 d'éthanol, les 5 dernières avec du benzène à 20 p. 1,000 d'éthanol.

Pour chacun des 48 éluats, on pratique sur une fraction aliquote (5 c.c.) une réaction de Zimmermann et l'on trace une courbe en portant en absisses les numéros des éluats et en ordonnées l'intensité des réactions de Zimmermann correspondantes.

On obtient ainsi un graphique sur lequel on reconnaît plusieurs vagues ou sommets que Dingemans, Huis In't Veld et leurs collaborateurs ont soigneusement identifiés. Ces vagues correspondent soit à des métabolites vrais d'hormones stéroïques, soit à des artefacts, c'est-à-dire à des substances apparues artificiellement, du fait même de la technique.

D'après les auteurs de la méthode, on peut considérer comme représentant des métabolites vrais :

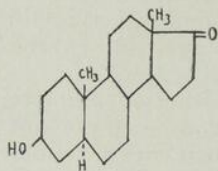
— l'*i-androstan 6 ol 17 one* constituant la vague II (éluats 6-8). Ce composé présente une double liaison entre le carbone 3 et le carbone 5, sautant par conséquent le carbone 4.

— l'*épiandrostérone* et la *désydroépiandrostérone* formant la vague III (éluats 9-10) ; mais une partie de la deshydroépiandrostérone est sans doute un artefact provenant de l'action de l'acide chlorhydrique sur l'iandrostanolone. (i-androstanolone \rightarrow 3-chloro Δ_6 -androsténone \rightarrow deshydroépiandrostérone).

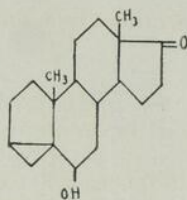
— l'*androstérone* constituant la majeure partie de la vague IV (éluats 15-19) ; une autre fraction de cette même vague est représentée par la Δ_9 -androsténolone, artefact originaire de la 11-hydroxyandrostérone.

— l'*étiocholanolone* fournissant la plus grande partie de la vague V (éluats 22-30). A côté de l'étiocholanolone se trouve une petite quantité de Δ_9 -étiocholanolone artefact provenant de la 11-hydroxyétiocholanolone.

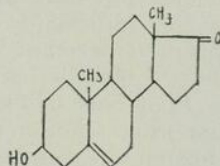
— la *11-oxycholanolone* et la *11-hydroxyandrostérone* donnant la vague VI (éluats 33-38).



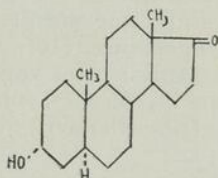
epiandrosterone



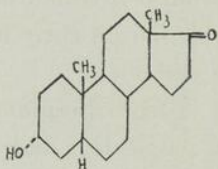
I-androstanolone



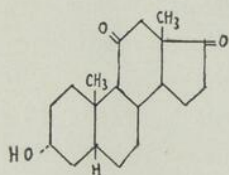
deshydroepiandrosterone



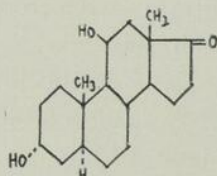
androsterone



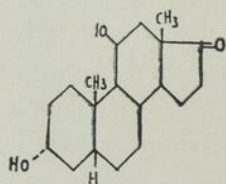
etiocholanolone



11-oxyetiocholanolone



11-hydroxyandrosterone



11-hydroxyetiocholanolone

Enfin la 11-hydroxyétiocholanolone constituant la vague VII (éluat 41-43).

La vague I (éluat 1-3) renferme trois artéfacts : la 3,5-androsta-diénone, la Δ_2 -androsténone et la 3-chloro Δ_6 -androsténone.

Par contre, trois diones, l'androsténedione, l'androstanedione et l'étiocholanedione qui sont des métabolites vrais échappent à la technique de Dingemans.

Le tableau suivant résume la position des vagues et leur constitution.

Numéro de l'éluat	Nature de l'éluat 50 cm ³	Composition de chaque vague en 17-cétostéroïdes	Numéro des vagues
1-3	benzène pur	Δ_2 androsténone-17 3 chloro Δ_6 androsténone-17 $\Delta_{3,5}$ androstandiène-one-17	I
4-5	—	rien	
6-8	—	1-androsténol-6-one-17	II
9-10	benzène + 1/1000 d'alcool éthylique en volumes	deshydroisoandrostérone isoandrostérone	III
14	—	rien	
15-19	—	androstérone Δ_9 -androsténol-3 (α)-one-17	IV
20-21	—	rien	
22-30	—	étiocholanol-3 (α)-one-17 Δ_9 -étiocholanol-3 (α)-one-17	V
31-32	—	rien	
33-38	benzène + 5/1000 d'alcool éthylique en volumes	? 11-hydroxyandrostérone	VI
39-40	—	rien	
41-43	—	11-hydroxyétiocholanol-one	VII
44	benzène + 20/1000 d'alcool éthylique en volumes	rien	
45-48	—	17-cétostéroïdes non identifiées	VIII

Les β -17-cétostéroïdes (i-androstanolone, épiandrostérone et deshydroépiandrostérone) sont, comme il a été dit, des métabolites d'origine surrénalienne. Ce sont des produits d'élimination de l'hormone « N » d'Albright, hormone d'anabolisme protéinique. L'hypothèse que la deshydroépiandrostérone puisse être une substance mère de l'androstérone et de l'étiocolanolone est mise en doute par Huis Int' Veld et Dingemans.

Les 17-cétostéroïdes portant un oxygène en 11 (11-oxycholanolone, 11-hydroxyandrostérone, 11-hydroxyétiocolanolone) sont également de provenance cortico-surrénalienne, car ils subissent peu l'influence de l'âge et d'autre part augmentent sous l'effet de la cortisone et de l'ACTH. Ce dernier fait semble indiquer qu'ils sont plutôt des produits d'élimination que des produits formateurs des 11-oxy-cortico-stéroïdes (Huis In't Veld et Dingemans).

Quant à l'androstérone et l'étiocolanolone, ce sont surtout des métabolites de la testostérone, produite chez l'homme par le testicule, chez la femme par l'ovaire. Mais une fraction de ces métabolites tire également son origine du cortex surrénal.

Au cours des tumeurs cortico-surrénales, l'élimination des 17-cétostéroïdes porterait surtout sur les 11-oxy 17-cétostéroïdes (vague VI et VII) si la tumeur est bénigne, sur l'i-androstanolone (vague II) et la deshydroépiandrostérone (vague III) si la tumeur est maligne. Kepler et coll. (40) réunissant 43 litres d'urine ont pu en extraire 2 g 100 de deshydroépiandrostérone.

Chez notre malade atteint de syndrome de Cushing par tumeur maligne cortico-surrénale, l'élimination intéressait surtout la vague II qui représentait à elle seule plus de la moitié de l'élévation considérable des 17-cétostéroïdes urinaires ; le reste se répartissait sur les autres vagues et plus particulièrement sur les vagues VI et VII.

Tout dernièrement, Jayle (41) a proposé une méthode nouvelle de séparation des stéroïdes urinaires qui, elle aussi, présente un grand intérêt. Elle est basée sur le plus ou moins de solubilité de leurs produits de conjugaison dans le butanol à différents pH de l'urine et sur l'hydrolyse plus ou moins facile des composés stéroliques ainsi isolés. Les composés facilement hydrolysables ont un intérêt tout particulier : ce sont en effet des sulfoconjugués de provenance exclusivement surrénale.

A pH 13 ou 11, passe dans le butanol une quantité importante de stéroïdes urinaires qui sont pour la plus grande part conjugués à l'acide glycuronique ; ce sont les GBS 13-11, composés glycuroniques butano-solubles à pH 13-11, parmi lesquels l'acétone permet de séparer une fraction précipitable représentée par le *prégnanediol glycurono-conjugué* (PG ou *lutoïdes* de Jayle) et une fraction acétono-soluble constituée par des *androïdes*. Dans cette dernière figure, si l'extraction a été faite à pH 11, une certaine quantité de 17-cétostéroïdes non hydrolysables à pH 5,8.

Enfin à côté des glycuronoconjugués, le butanol retire à pH 13 et à pH 11 des *sulfoconjugués* facilement hydrolysables à pH 5,8 et qui sont constitués par des β -17-cétostéroïdes de provenance cortico-surrénale.

Si l'extraction de l'urine par le butanol est effectuée à pH 6 ou 8, celui-ci s'empare d'une quantité de stéroïdes plus importante qu'à pH 13 ou 11. La différence est représentée par des *corticoïdes* glycurono-conjugués : ce sont les GC6 de Jayle, dont la composition est encore mal connue.

Enfin à pH 3, le butanol retire des œstroïdes, des glycocorticoïdes conjugués à l'acide glycuronique et des 17-cétostéroïdes oxygénés en 11 combinés à l'acide sulfurique et de provenance exclusivement surrénale.

En ce qui concerne l'application de ce « butylogramme » à la pathologie cortico-surrénale, Jayle et Decourt ont trouvé dans le *pseudo-hermaphrodisme gynandroïde* une augmentation énorme des fractions 6,11 et 13 des GBS, des 17-cétostéroïdes et des sulfoconjugués butylosolubles.

Dans le syndrome de Cushing, le rapport GBS 13/17-cétostéroïdes, normalement voisin de 1,3 est inversé ; il y a élévation considérable de la fraction sulfo-conjuguée ; le taux des Gc6 est faible.

Dans les *tumeurs malignes du cortex*, deux types peuvent être observés : dans le premier existe une augmentation considérable des composés sulfo-conjugués, c'est-à-dire des β -17-cétostéroïdes (*i*-androstanolone, épiandrostérone et deshydroépiandrostérone) et des 17-cétostéroïdes oxygénés en 11. Le rapport 17-cétostéroïdes/GBS 13 devient ainsi considérable. Dans l'autre type s'observe surtout une augmentation du prégnanediol et des œstroïdes.

Dans certaines *obésités de la femme*, Jayle et ses collaborateurs ont noté, soit une augmentation prédominante des œstroïdes (dyscorticisme hyperœstroïdique par FSH de l'obésité des femmes castrées ou ménopausées), soit une augmentation parallèle des œstroïdes, des GBS6, 11 et 13 et des lutéoïdes, avec de faibles taux des 17-cétostéroïdes et des corticoïdes.

Chez l'homme, l'obésité s'accompagne le plus souvent d'une forte augmentation des C6 et du rapport C6/17-cétostéroïdes ; le taux des œstroïdes n'est habituellement pas augmenté.

d) *corticostéroïdes* :

On entend conventionnellement sous cette dénomination les hormones du cortex surrénal dans lesquelles le noyau stéroïque possède en 17 une courte chaîne latérale réductrice — Co — CH₂ OH.

Parmi ces dernières, la *désoxycorticostérone* — dont on ne sait, du reste, si elle représente une hormone normale du cortex surrénal — ne figure jamais qu'à l'état de traces dans les urines. Elle s'élimine en effet sous forme de *prégnanediol*, même dérivé que celui qui provient de la progestérone. Des quantités importantes de prégnanediol peuvent, comme chez notre malade, figurer dans les urines, au cours des syndromes d'hyperfonctionnement cortico-surrénal, mais il est difficile de dire si ce prégnanediol provient de la désoxycorticostérone ou de la progestérone sécrétée, à côté des œstrogènes, par le cortex surrénal.

On pourrait, il est vrai, essayer d'apprécier *indirectement* la sécrétion de la désoxycorticostérone en étudiant le bilan de l'eau et des électrolytes, mais ce bilan n'est pas sous la seule dépendance de cette hormone. En fait, comme nous l'avons vu, les troubles du métabolisme de l'eau et des électrolytes sont peu prononcés dans les syndromes cliniques d'hyperfonctionnement cortico-surrénal et si l'on a pu incriminer, pour une part, la désoxycorticostérone dans la pathogénie de l'hypertension de la maladie de Cushing, on n'a pu réussir à isoler un syndrome spécifiquement attribuable à un excès de cette substance au cours des différents états d'hyperfonctionnement cortico-surrénal.

L'étude des *11-oxycorticostéroïdes*, c'est-à-dire des corticostéroïdes possédant une fonction *cétone* ou une fonction *oxydryle* fixée sur le 11^e carbone est plus aisée.

Ces substances peuvent être évaluées dans un extrait cortical par la méthode de Reinecke et Kendall (43) basée sur la reconstitution des réserves glycogéniques du foie, chez le rat surrénalectomisé maintenu à jeun et soumis à cet extrait. Cette méthode biologique a été appliquée aux urines par Venning et Kasmin et Bell (44), mais en général on recourt, dans ce cas particulier, à des méthodes chimiques.

La plupart d'entre elles reposent sur les propriétés réductrices de la chaîne latérale.

La méthode de Talbot, Saltzman, Wixome et Wolfe (45) qui comporte un isolement assez poussé des 11-oxycorticostéroïdes, d'abord par coefficient de partage entre benzène et eau, puis par combinaison au réactif T de Girard, donne comme chiffre normal d'élimination urinaire 250 γ environ par 24 heures. Mais c'est une méthode d'application délicate, sujette aux pertes et dosant surtout les 11-oxycorticostéroïdes possédant un oxhydrile sur le carbone 17.

Nous avons adopté dans notre laboratoire la technique de Heard, Sobel et Venning (46). Les urines sont extraites dans un appareil spécial par un mélange de 4 parties d'éther et 1 partie de chloroforme. L'extrait est purifié simplement par lavage alcalin et lavage à l'eau et le pouvoir réducteur est éprouvé sur un réactif phosphomolybdique qui prend une coloration bleue qu'on évalue photométriquement. Cette méthode qui dose la totalité des 11-oxycorticostéroïdes donne des valeurs beaucoup plus élevées que celle de Talbot, 1.500 à 2.000 γ environ, à l'état normal, pour les urines de 24 heures.

Ces derniers chiffres sont voisins de ceux fournis par la méthode de Daughaday (47) dans laquelle la chaîne latérale oxydée par l'acide périodique donne moléculairement de l'aldéhyde formique qu'on dose colorimétriquement par l'acide chromotropique.

Au cours des états d'hyperfonctionnement cortico-surrénal, on peut trouver dans les urines des chiffres élevés ou très élevés de 11-oxycorticostéroïdes.

Dans les syndromes de *virilisme pur par tumeur du cortex surrénal*, l'augmentation des 11-oxycorticostéroïdes urinaires reste en général assez faible alors que celle des 17-cétostéroïdes atteint au contraire des taux considérables.

L'inverse s'observerait dans le cas de *syndrome de Cushing sans tumeur cortico-surrénale*. Mais cette opposition n'a rien d'absolu. Il faut savoir du reste que les 11-oxycorticostéroïdes peuvent donner naissance à des 17-cétostéroïdes.

Chez notre malade qui présentait un *syndrome de Cushing par tumeur maligne du cortex surrénal*, il y avait augmentation à la fois des 17-cétostéroïdes et des 11-oxycorticostéroïdes urinaires : l'élimination quoti-

dienne des premiers atteignait 267 mg soit 20 fois la normale tandis que l'élimination des seconds ne dépassait pas 7,7 mg soit 4 à 6 fois seulement le chiffre physiologique. L'extirpation d'un volumineux adéno-carcinome du cortex surrénal amena, temporairement malheureusement, une amélioration clinique remarquable en même temps qu'un retour à la normale du taux des stéroïdes urinaires après une courte phase d'hypo-sécrétion.

e) *Gonadotrophines urinaires* :

Le dosage des *gonadotrophines urinaires*, si aisé au cours de la gestation, devient beaucoup plus difficile lorsque ces substances n'existent qu'en faible abondance.

Nous recourons dans notre laboratoire, suivant une technique proposée par Bradbury, Brown et Brown (48), à leur adsorption par le kaolin. 500 c.c. d'urines sont agités après adjonction de 25 c.c. d'une suspension de kaolin à 20 p. 100. Le kaolin est recueilli par sédimentation et centrifugation, lavé à l'eau, puis élué à deux reprises par 25 c.c. d'une solution normale d'ammoniaque. Après acidification à pH 4,5, l'éluat est précipité par 4 volumes d'alcool éthylique à 95 p. 100. Le précipité débarrassé de l'alcool par évaporation est redissous dans 10 c.c. de sérum glucosé physiologique et injecté méthodiquement à des souris impubères : 2 animaux reçoivent, répartie sur 3 jours consécutifs, une dose faible, 2 autres une dose moyenne, 2 autres une dose forte ; 2 autres servent de témoins. Les animaux sont sacrifiés le 5^e jour ; on prélève l'appareil utéro-ovarien qu'on pèse rapidement, après dissection minutieuse, à la balance de torsion. L'unité physiologique correspond à une augmentation de poids de 100 p. 100. Des tables permettent d'utiliser des chiffres expérimentaux s'écartant plus ou moins de cette valeur conventionnelle.

On ne possède que peu de données sur le taux des gonadotrophines urinaires au cours des différents syndromes d'hyperfonctionnement cortico-surrénal. Leur taux n'atteignait pas 5 unités souris chez notre malade atteint de syndrome de Cushing par tumeur cortico-surrénale.

* * *

L'étude physiopathologique de l'hyperfonctionnement cortico-surrénal soulève une série de problèmes d'inégales difficultés.

L'exploration anatomique montre à la base de cet hyperfonctionnement soit une tumeur bénigne ou maligne du cortex surrénal, soit une hyperplasie simple, soit même, comme chez une de nos malades atteinte d'un syndrome de Cushing, une absence de toute lésion surrénale.

Le *pseudo-hermaphrodisme congénital* est conditionné par une *hyperplasie simple* des surrénales, que celle-ci soit primitive ou secondaire à un hyperfonctionnement antéhypophysaire. De toutes façons, la sécrétion d'androgènes par le cortex surrénal chez un fœtus de sexe féminin fournit une explication plausible de la déviation masculine des organes génitaux externes.

Une série d'expériences ont montré en effet que les hormones sexuelles intervenaient chez l'embryon dans la différenciation du tractus génital. Gallien (49), opérant sur des têtards de *Rana temporaria* a réussi à masculiniser tous ses animaux par des injections de propionate de testostérone. Wolff (50) a obtenu des résultats semblables chez l'embryon de poulet, mais le fait a été contesté par Dantchakoff (51). Green et Ivy (51) chez la rate gestante, Raynaud (52) chez la souris gravide ont déterminé par des injections de testostérone la masculinisation des produits. Les observations de *free martin* chez les bovidés (Keller et Tandler, Lillie [53]), les expériences de parabiose (Witschi et coll. [54], Burns, Humphrey [53]), de greffes (Humphrey, Wolff [53]), de castration du fœtus chez l'opossum (Moore [53]), ou chez la lapine (Jost [55]), confirment le rôle des hormones sexuelles dans la différenciation respective des canaux de Wolff et de Müller.

Les faits de *pseudo-puberté précoce de l'enfant*, de *virilisme chez l'adulte*, lorsqu'ils sont sous la dépendance d'un hyperfonctionnement cortico-surrénal, relèvent presque toujours d'une *tumeur bénigne ou maligne du cortex*.

Les tumeurs bénignes, d'un volume plus ou moins considérable, sont du type *adénome* ; elles sont constituées par des spongiocytes, riches en inclusions lipidiques, rappelant très exactement les spongiocyte de la surrénale normale.

Dans les tumeurs malignes, un nombre plus ou moins considérable de ces cellules prennent un aspect atypique avec mitoses irrégulières et monstruosité nucléaires.

Broster et Vines (56) ont décrit dans certains cellules des granulations colorables en rouge par un réactif fuchsine-ponceau. Ces granulations représenteraient pour ces auteurs le substrat de la sécrétion androgène, mais cette hypothèse reste discutée.

Biologiquement parlant, ces tumeurs ne sont habituellement pas très riches en hormones ou métabolites hormonaux (Walters et Sprague [57]); on trouvait 13 mg 590 de 17-cétostéroïdes et 9 mg 7 de 11-oxycortico-stéroïdes dans la totalité de l'adéno-carcinome de notre malade ; mais ce fait ne va pas à l'encontre d'une sécrétion surabondante dont on trouve le reflet dans l'examen des urines.

La production exagérée d'androgènes explique facilement les phénomènes de masculinisation chez la femme, tandis que l'élaboration en quantités importantes d'œstrogènes et de progestérone rend compte des états de féminisation chez l'homme. Mais il reste certains faits de virilisme et de féminisation qui ne trouvent pas leur preuve dans l'examen des urines.

Particulièrement difficiles sont les problèmes posés par le *syndrome de Cushing* car celui-ci n'a pas toujours à sa base une lésion évidente du cortex surrénal.

Dans une statistique portant sur 110 cas avec autopsie que nous avons relevés en 1947 dans la littérature médicale, nous avons trouvé :

61 cas (55,4 p. 100) de lésions cortico-surrénales dont 9 tumeurs malignes auxquelles il faudrait opposer l'observation de Cachera (58) concernant un paragangliome bilatéral.

Sur ces 61 cas, 47 (77 p. 100) s'accompagnaient de lésions de l'hypophyse (30 adénomes basophiles, 4 hyperplasies basophiles, 13 tumeurs non basophiles).

Les autres syndromes de Cushing comportaient soit des lésions strictement hypophysaires, soit exceptionnellement des lésions d'autre nature.

Ces données anatomiques montrent donc l'importance des lésions hypophysaires, mais l'hypophyse, cette glande maîtresse du système endocrinien, n'agit peut être dans la production du syndrome de Cushing que par l'intermédiaire d'une stimulation du cortex surrénal. L'impor-

tance de ce facteur n'avait pas échappé à Cushing lui-même qui, dès 1932, écrivait : « En attribuant ce syndrome pluriglandulaire à une cause hypophysaire plutôt que surrénale, je sais que beaucoup pourrait être dit en faveur de cette dernière origine. »

En fait, la *théorie cortico-surrénale* du syndrome de Cushing gagna peu à peu du terrain et elle a trouvé tout récemment sa confirmation en quelque sorte expérimentale dans l'apparition de ce syndrome chez des sujets traités de façon intensive par la cortisone ou l'A.C.T.H.

Compte tenu des relations hypophyso-surrénales, ses partisans furent conduits à admettre deux types pathogéniques de la maladie :

- une maladie de Cushing *primitivement surrénale*, due à une hyperplasie simple, à un adénome ou à une tumeur maligne du cortex ; et
- une maladie de Cushing *secondairement surrénale* due à une lésion primitive hypophysaire, le plus souvent basophile, agissant par l'intermédiaire d'un relais cortico-surrénal.

Dans les deux cas, l'interprétation de certains symptômes de la maladie de Cushing devenait facile ; les androgènes tenant sous leur dépendance l'hirsutisme, tandis que les 11-oxycorticostéroïdes rendaient compte de la glycosurie et pour Albright (59) de la décalcification par altération de la trame protéique du squelette. Les troubles des règles et l'obésité s'expliquaient par contre mieux par une pathogénie hypophysaire ou infundibulo-hypophysaire.

L'importance primordiale de l'hypophyse devait revenir à l'ordre du jour avec les recherches de Crooke.

Crooke (60), chez un sujet atteint d'un syndrome de Cushing et d'une tumeur maligne du cortex surrénal trouve dans le lobe antérieur de l'hypophyse une *transformation hyaline* très particulière des cellules basophiles. Les cellules qui subissent cette modification augmentent de volume et perdent leurs granulations tandis que le protoplasme prend un aspect hyalin. La lésion débute en un point de la cellule et envahit progressivement toute son étendue. Le noyau gagne la périphérie et se dispose en croissant dont le bord concave est fortement échancré et dentelé par des vacuoles protoplasmiques.

La lésion de Crooke paraît à l'heure actuelle la lésion la plus constante et la plus spécifique du syndrome de Cushing.

Elle est absente dans le virilisme pur par tumeur cortico-surrénale bien que Mellgren (61) ait décrit dans ces cas des cellules assez voisines des cellules de Crooke, mais ces cellules étaient en petit nombre et d'autre part le virilisme n'était pas absolument pur comportant quelques troubles métaboliques associés.

La lésion de Crooke fait également défaut dans les adénomes basophiles de l'hypophyse non accompagnés de syndrome de Cushing.

Par contre, elle existe dans ce syndrome même en l'absence de toute modification évidente des surrénales. Il en était ainsi chez une de nos malades chez laquelle l'autopsie en dépit de certaines présomptions cliniques révéla une intégrité complète des surrénales.

Pour Crooke, la transformation hyaline des cellules basophiles de l'hypophyse correspondrait à un hyperfonctionnement de ces cellules et représenterait la lésion de commande dans l'apparition du syndrome de Cushing.

Les relations qui unissent la transformation de Crooke et les lésions surrénales sont d'une interprétation difficile.

Si la transformation hyaline est le fait primitif et déclenche par stimulation du cortex surrénal la formation d'un adénome ou d'une tumeur maligne, comment expliquer que la surrénale non tumorale — qui subit, elle aussi, la stimulation d'origine hypophysaire — soit en règle atrophiée ?

Il est plus vraisemblable que dans ces cas, c'est la tumeur cortico-surrénale qui est primitive et entraîne secondairement la lésion de Crooke et, avec elle, le syndrome de Cushing.

On pourrait dès lors supposer — renversant ce qui avait été admis antérieurement pour la surrénale — que la lésion de Crooke est tantôt primitive, tantôt secondaire à une tumeur cortico-surrénale et que dans un cas comme dans l'autre, c'est elle qui est responsable du syndrome de Cushing. Mais alors que faire, dans cette dernière éventualité, de l'action directe des hormones cortico-surrénales qui explique si facilement l'hirsutisme, la glycosurie et peut être la décalcification dans le syndrome de Cushing ?

Comme on le voit, bien des obscurités règnent encore sur la signification de la cellule de Crooke. L'avènement de la cortisone n'a pas permis de les résoudre. L'étude de l'hypophyse chez des sujets ayant succombé après un traitement prolongé par cette hormone n'a pas donné de résultats démonstratifs : les cellules de Crooke n'ont été trouvées que d'une façon très inconstante et en petit nombre, dans des maladies de pathogénie très discutée. L'injection expérimentale à l'animal ne s'est pas révélé plus significative ; même après administration longtemps poursuivie de cortisone, on n'a pas réussi à faire apparaître d'une façon évidente la transformation hyaline des cellules basophiles de l'hypophyse.

Enfin le problème de la transformation hyaline doit tenir compte également de l'intervention du diencephale. Heinbecker (62), sur 5 cas de maladie de Cushing avec transformation hyaline de Crooke, trouva 4 fois, en l'absence de tumeur surrénale, une atrophie des noyaux paraventriculaires et à un degré moindre des noyaux supra-optiques et mammillaires. Dans trois de ces cas, il existait de l'hydrocéphalie et ce fait est à rapprocher d'une curieuse observation dans laquelle un syndrome de Cushing dû à un méningiome bloquant le canal rachidien en C2 disparut après extirpation de la tumeur.

Expérimentalement, Heinbecker a obtenu chez le chien en lésant les noyaux paraventriculaires et supra-optiques des modifications des cellules basophiles hypophysaires rappelant la transformation de Crooke, sans altération des surrénales.

* * *

Le traitement des états d'hyperfonctionnement cortico-surrénal est avant tout d'ordre *chirurgical*, mais l'intervention ne trouve pas son indication dans tous les cas.

Le *pseudo-hermaphrodisme*, conditionné presque toujours par une hyperplasie simple, échappe à la thérapeutique chirurgicale car la résection partielle des surrénales ne peut rien contre des malformations irréversibles. La révélation du sexe réel à la suite d'une laparotomie exploratrice peut être l'occasion de troubles psychiques graves et doit être évitée. On voit par là les difficultés d'ordre moral et social créées par la malformation.

La *pseudo-puberté précoce* du jeune enfant et le *virilisme pur de la femme adulte*, sous la dépendance d'une tumeur cortico-surrénale, offrent de beaux succès à la chirurgie, mais l'extirpation de la tumeur est techniquement assez difficile en raison de sa vascularisation et des adhérences qu'elle a pu contracter. D'autre part, il faut compter avec l'atrophie de la surrénale non tumorale ; l'extirpation de la tumeur peut être suivie d'un syndrome d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë qu'il faudra combattre par l'administration de cortine extractive, de cortisone et d'A.C.T.H.

L'ablation de la tumeur entraîne une rétrocession assez complète du virilisme sauf en ce qui concerne la pilosité.

Les récurrences sont malheureusement très fréquentes quand la tumeur est maligne.

Dans les états de virilisation dus à une simple hyperplasie, les résultats obtenus par une résection même étendue des surrénales sont habituellement très médiocres.

Dans le *syndrome de Cushing* par tumeur surrénale, d'importantes améliorations, voire même des guérisons sont à l'actif de la chirurgie. Chez un de nos malades, l'extirpation d'une tumeur cortico-surrénale pesant près d'un kilo fut suivie, après une sérieuse alerte d'insuffisance surrénale, d'une disparition presque complète du syndrome de Cushing : l'obésité rétrocéda, la face reprit un aspect normal à tel point que le sujet ne fut pas d'emblée reconnu à son retour dans le Service ; seules persistaient les vergetures. Les éliminations des stéroïdes urinaires revinrent à leur valeur physiologique. Malheureusement cette rémission fut de courte durée : au bout de quelques mois l'obésité reparut, le taux de 17-cétostéroïdes remonta à 206 mg par 24 heures, la radiographie montra une métastase pulmonaire et le syndrome de Cushing reprit une évolution progressive et rapidement fatale.

En dehors de l'intervention chirurgicale, la *radiothérapie des surrénales* a été proposée dans les cas d'hyperplasie simple des surrénales ou de tumeur inextirpable. Les résultats sont transitoires et le plus souvent médiocres.

Enfin, un *traitement hormonal* a également été proposé. Gill (63) et Dunn (64) ont préconisé l'emploi des *œstrogènes* pour combattre le virilisme

et l'hirsutisme. Albright a conseillé au contraire le *propionate de testostérone* à haute dose (25 à 50 mg par jour pendant des mois) pour corriger dans la maladie de Cushing le catabolisme excessif des protides et des lipides et lutter contre la décalcification.

Quelle que soit leur base théorique, ces thérapeutiques hormonales ne sont malheureusement que des moyens adjuvants et sans action réelle sur le fond même de l'hyperfonctionnement cortico-surrénal.

BIBLIOGRAPHIE

1. TILESIIUS., *Voight's Magazine*, 1803.
2. COOKE, W., *Med. Chir. Trans.*, London, **2** : 17, 1811.
3. BULLOCH, W. M., SEQUEIRA, J. H., *Trans. Path. Soc.*, London **56** : 189-208, 1905.
4. MARCHAND, F., *Festschrift Virchow*, **I** : 535, 1891.
5. APERT, E., *Bull. Soc. Pédiat.* (Paris) **12** : 501, 1910.
6. GALLAIS, Thèse Paris, 1912.
7. ACHARD, C., et THIERS, J., *Bull. Acad. méd.* (Paris), **86** : 51-66, 1921.
8. CUSHING, H., *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **50** : 137, 1932.
9. FAWCETT, E., HADFIELD, G., et PHILLIPS, P., *Bristol Med. Chir. J.*, **43** : 20, 1926.
10. WILKINS, L., *J. Clin. Endocr.*, **8** : 111, 1948.
11. ROLLESTON, H. D., *The endocrine organs in health and disease, with an historical review*, London, Oxford, 1936.
12. ZUMBUSCH, J. P., *Deutsch. Med. Wchnschr.*, **53** : 323, 1937.
13. LISSER, H., *Endocrinology*, **20** : 567, 1936.
14. CAHILL, G. F., *Studies of adrenals by x-rays in adrenal-genital syndromes*, *South Surgeon* (Atlanta, Georgie).
15. SOFFER, L. J., LESNICK, G., SORKIN, S. Z., SOBOTKA, H. H., et JACOBS, M., *J. Clin. Investigation*, **23** : 51-54, 1944.
16. WILLSON, D. M., POWER, M. H., et KEPLER, E. J., *J. Clin. Investigation*, **19** : 701-707, 1940.
17. LÆB, cité par Louis J. SOFFER, *Diseases of the adrenals*, *Lea Febiger*, Philadelphie, 1948.

18. MACQUARRIE, I., JOHNSON, R. M., et ZIEGLER, M. R., *Endocrinology*, **21** : 762-772, 1937.
19. ANDERSON, E., HAYMAKER, W., et JOSEPH, M., *Endocrinology*, **23** : 398-402, 1938.
20. GOLDZIEHER, M. A., et KOSTER, H., *Am. J. Surgery*, **27** : 93-106, 1935.
21. WALTERS, W., WILDER, R. M., et KEPLER, E. J., *J. Am. Med. Assoc.*, **111** : 1061-1065, 1938.
22. LUKENS, F. D. W., FLIPPEN et THIGPEN, F. M., *Am. J. Med. Sci.*, **193** : 812, 1937.
23. SPRAGUE, R. G., PRIESTLY, J. T., et DOCKERTY, M. B., *Clin. Endocrinology*, **3** : 28-32, 1943.
24. JAYLE, M. F., CREPY, O., et JUDAS, O., *Bull. Soc. Chim. biol.*, **31** : 1592-1623, 1949.
25. KOBER, S., *Biochem. Zeits.*, **239** : 209, 1931.
26. ALLEN, W. H., *J. Clin. Endocrinology*, **10** : 71, 1950.
27. FRANK, R. T., *J. Am. Med. Assoc.*, **109** : 1121, 1937 ;
FRANK, R. T., *Proc. Soc. Expl. Biol. Med.*, **31** : 1204, 1934.
28. SAPHIR, W., et PARKER, M. L., *J. Am. Med. Assoc.*, **107** : 1286-1288, 1936.
29. VENNING, E. H., *J. Biol. Chem.*, **119** : 473, 1937 ;
VENNING, E. H., *J. Biol. Chem.*, **126** : 595, 1938.
30. GUTTERMAN, H. S., et CHWEDER, *J. Lab. Clin. Med.*, **33** : 356, 1948.
31. HUBER, D., *Biob. J.*, **41** : 609-611, 1947.
32. JAYLE, M. F., et LIBERT, O., *Bull. Soc. Chim. biol.*, **28** : 372, 1946.
33. VENNING, E. H., WEIL, P. G., et BROWN, J. S. L., *J. Biol. Chem.*, **128** : c v i i, 1939.
34. BUTLER, G. C., et MARRIAN, G. F., *J. biol. chem.*, **119** : 565, 1937.
35. FRASER, R. W., *J. Clin. Endocrinology*, **1** : 234, 1941.
36. DOREMAN, R. I., *The Hormones* (PINCUS, G., et THIMANN), vol. I, 1948, *Acad. Press.*, New-York.
37. WOLFE, J. E., HERSHBERG, E. B., et FIESER, L. F., *Journ. Biol. Chem.*, **136** : 653, 1940.
38. BUTT, W. R., HENLEY, A. A., et MORRIS, C. J. O. R., *Bioch. Journ.*, **42** : 447, 1948.

39. DINGEMANSE, E., HUIS In't VELD, L. G., et de LAAT, B. M., *J. of Clinical Endocrinology*, **6** : 535-548, 1946.
40. KEPLER, SPRAGUE, CLARGETTE, POWER, MASON et ROGERS, *J. Clin. Endocrinology*, **8** : 499, 1948.
41. JAYLE, M. F., et CRÉPY, O. : Symposium sur la biochimie des stéroïdes. II^e Congrès international de biochimie, Paris (juillet) 1952, p. 47.
42. DECOURT, J., et JAYLE, M. F., *Ann. d'Endocrin.*, 1952. Sous presse.
43. REINECKE, R. M., et WENDALL, E. C., *Endocrinology*, **31** : 573-577, 1942.
44. VENNING, E. H., KAZMIN, V., et BELL, J. C., *Endocrinology*, **38** : 79-89, 1946
45. TALBOT, N. B., SALTZMAN, A. H., WIXOM, R. L., et WOLFE, J. K., *Journ. Biol. Chem.*, **160** : 535, 1945.
46. HEARD, R. D. H., SOBEL, H., et VENNING, E. H., *Journ. Biol. Chem.*, **165** : 699, 1946.
47. DAUGHADAY, W. H., JAFFE, H. et WILLIAMS, R. H., *Journ. Clin. Endocrinology*, **8** : 166, 1948.
48. BRADBURY, J. T., BROWN, E. S., et BROWN, W. E., *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **71** : 228, 1941.
49. GALLIEN, L., *Bull. biol.*, **78** : 257-359, 1944.
50. WOLFF, E., Les changements de sexe, Gallimard, Paris, 1946 ;
WOLFF, E., *Arch. anat. microsc. et morph. expér.*, **36** : 69-90, 1946-47.
51. DANTCHAKOFF, GREEN et IVY, — cités par ARON, M., *Éléments d'endocrinologie physiologique*, Paris, Masson, 1950, page 361.
52. RAYNAUD, A., *Act. Sci. et Industr.*, 925-926, I-264 et 265-463, 1942.
53. KELLER et TANDLER, LILLIE, BURNS, HUMPHREY, WOLFF, MOORE, cités par ARON, M., *Éléments d'endocrinologie physiologique*, Paris, Masson, 1950, page 353.
54. WITSCHI, E., In Allen E. — *Sex and Internal Secretion*, 145-226, 1939.
55. JOST, A., *Arch. anat. microsc. et morphol. exp.*, **36** : 24, 151-200 ; 242-270 ; 271-315, 1947.

56. BROSTER, L. R., et VINES, H. W. C., *The Adrenal Cortex*, London, 1933, *H. K. Lewis*.
 57. WALTERS, W., et SPRAGUE, R., *Ann. Surg.*, **129** : 617, 1949. *J. Amer. Assoc.*, **141** : 653, 1949.
 58. CACHERA, RUBENS-DUVAL et SCHERRER, *Semaine des Hôpitaux*, p. 1450, 1945.
 59. ALBRIGHT, F., *Recent Progress in Hormone Research*, **1** : 293-353, 1947.
 60. CROOKE, A. C., *J. Path. and Bact.*, **40** : 255, 1935.
 61. MELLGREN, J., *Acta Path. Microbiol. Scand.*, Suppl. **60** : 1-177, 1945.
 62. HEINBECKER, P., *Medicine*, **23** : 225, 1944.
 63. GILL, A. M., *Lancet*, **2** : 70, 1937.
 64. DUNN, C. W., *Lancet*, **2** : 344, 1937.
-

OBSERVATIONS PRÉLIMINAIRES
SUR QUARANTE-SIX TRAITEMENTS AU RIMIFON
AU SANATORIUM SAINT-GEORGES DE MONT-JOLI *

par

Herman GAUTHIER

Je veux exposer certaines observations faites au Sanatorium Saint-Georges, de Mont-Joli, durant deux mois, grâce à l'emploi du Rimifon. Nous avons acheté la quantité suffisante de Rimifon pour traiter, d'abord, quarante cas de tuberculose pulmonaire. Nous avons par la suite, porté ce nombre à quarante-six, un peu comme les trois mousquetaires qui étaient quatre. Je dois tout de suite dire que, à première vue et dans l'ensemble, le Rimifon est un médicament certainement très intéressant en tuberculose pulmonaire. Je n'oserai jamais le comparer ni à la streptomycine, ni à la passodine, ni aux méthodes chirurgicales courantes dont l'emploi se révèle de plus en plus important, ni même au pneumothorax dont je suis un ardent défenseur et qui connaît, aujourd'hui, de nombreux détracteurs. Mais le Rimifon est cependant un médicament extrêmement intéressant et certainement une arme de plus dans notre arsenal thérapeutique antituberculeux déjà passablement fourni.

Je ne peux pas énumérer les expériences faites par des maîtres avec ce médicament découvert par le docteur Robitzek, de l'Hôpital Sea View,

* Reçu pour publication en juillet 1952.

de New-York, et par le docteur Walsh McDermott, du centre médical Cornell. On dit que la connaissance de l'hydrazide de l'acide isonicotinique remonte à 1910 ou à 1912, mais son application au traitement de la tuberculose pulmonaire est toute récente. Des expériences considérables ont d'abord été faites chez le cobaye et le lapin, qui, après avoir été inoculés avec des bacilles très virulents, humains ou bovins, ne semblent pas s'en être portés plus mal dans les trente jours et même dans les soixante jours qui ont suivi. On n'a pas trouvé, non plus, aucune action nocive sur la croissance, la valeur globulaire, la valeur de l'hémoglobine ou l'aspect microscopique des tissus. Nos expériences, à Mont-Joli, nous montrent bien la même chose, car la formule sanguine, dans à peu près aucun cas, n'a été altérée vers la baisse ; au contraire, un grand nombre de cas, soit 22 sur 46 ont vu leur nombre de globules augmenter de façon marquée. Nous avons cependant constaté que la valeur globulaire, à cause, sans doute, de cette augmentation trop rapide, n'a pas suivi la même ascension et qu'il y a eu une certaine diminution mais, encore une fois, chacun a eu l'occasion d'étudier profondément la chimiothérapie de l'hydrazide, parce que ce médicament, annoncé à grands coups de trompette, a paru, au début, vouloir révolutionner le traitement antituberculeux, je n'insisterai donc pas.

La dose ordinaire est, comme chacun le sait, de deux milligrammes par livre de poids, c'est-à-dire qu'un sujet qui pèse, disons 150 livres, devrait prendre à peu près 300 milligrammes de Rimifon ou de tout autre produit similaire, soit une dose, en comprimés de 50 milligrammes de deux comprimés, trois fois par jour. Le coût du médicament est évidemment assez minime, puisque le prix est à peu près de \$25. le mille comprimés de 50 milligrammes, soit deux cents et demi par comprimé ou, pour le traitement d'un patient, de douze à quinze cents par jour. Cependant, si l'on traite cent ou deux cents patients avec ce régime-là, il faut admettre que la chose est assez dispendieuse à la longue, puisqu'il faut donner le Rimifon pendant au moins six mois avant d'en attendre un résultat assez patent. Au point de vue physiologique, pour résumer rapidement l'action du Rimifon, il semble que ce médicament provoque, d'abord, une certaine congestion de l'arbre bronchique et des lésions pulmonaires, et l'expectoration semble augmenter progressivement jusqu'à

atteindre un certain volume pour, ensuite, diminuer très considérablement dans au moins la moitié des cas.

Nous avons donc, au Sanatorium, commencé l'emploi du Rimifon au début d'avril progressivement, en rapport aux quantités que nous avons et nous avons ainsi donné ce médicament à 46 malades, dont 19 hommes et 27 femmes, chez lesquels la moyenne d'âge était de trente-trois ans pour les hommes et de vingt-huit ans pour les femmes, soit une moyenne de trente ans pour l'ensemble. Le stade de la maladie était le suivant : méningite : 2 cas ; tuberculose pulmonaire minime : 3 cas ; tuberculose pulmonaire modérément avancée : 4 cas ; et tuberculose pulmonaire très avancée : 37 cas, soit 80 pour cent. Les lésions étaient anciennes chez 26 cas et récentes chez 20 cas, soit une division à peu près égale. Ces 46 patients n'étaient certainement pas des cas de choix, je dois le dire. Nous n'avons pas donné au Rimifon la chance de montrer sa valeur complète, car nous avons pris des patients chez lesquels nous avons épuisé passablement l'arsenal thérapeutique moderne. En effet, 21 de nos cas avaient déjà été porteurs ou étaient encore porteurs de pneumothorax artificiel ; nous avons déjà tenté 25 pneumopéritonies chez les mêmes 46 patients ; 9 alcoolisations avaient été pratiquées ; 8 cas avaient subi des thoracoplasties ; tous avaient reçu de la streptomycine avec de la passodine en quantité assez considérable. C'est vous dire que nous avons soumis le médicament à une très dure épreuve et les résultats que nous avons eus doivent évidemment tenir compte des cas chez lesquels le médicament a été employé. Nous avons cru devoir user du Rimifon chez de très grands malades où tout avait été essayé jusqu'à date, parce que nous considérons qu'il est inutile d'avoir un nouveau médicament s'il doit simplement prendre la place d'un autre et n'avoir pas une action supérieure. Nous croyons donc qu'un nouveau médicament doit agir là où ceux qui ont fait leur preuve ont échoué, à moins qu'il ne se révèle fortement supérieur aux médicaments ou aux traitements reconnus.

Chez nos 46 malades, 10 cas ont reçu du Rimifon entre 50 et 60 jours ; 33 cas entre 40 et 50 jours ; 3 cas entre 20 et 40 jours. La période d'observation moyenne est donc d'environ 52 à 53 jours. En revisant les

cas chez lesquels nous avons employé le Rimifon, nous avons constaté que nous avons donné ce médicament dans les indications suivantes :

1° Poussée récente sur un foyer ancien.....	9 cas ;
2° Fibro-cavitaire bi-latérale.....	10 cas ;
3° Forme ulcéro-caséuse ou cavitaire massive.	10 cas ;
4° Persistance de petites lésions anciennes.....	9 cas ;
5° Méningite.....	2 cas ;
6° État général déficient.....	6 cas .

46

Nous avons analysé chez ces 46 patients onze symptômes ou signes principaux afin d'évaluer le médicament. Nous avons examiné la température, le poids, les expectorations, les bacilles de Koch, la sédimentation, la formule sanguine au point de vue numération globulaire et valeur globulaire, l'azotémie, les urines, les radiographies et, enfin, l'état général. Pour considérer qu'un cas était amélioré, nous avons exigé qu'au moins six de ces onze symptômes principaux montrent une telle amélioration qu'il faille considérer le cas comme amélioré ou, si alors on l'avait donné pour un symptôme déterminé, il fallait une amélioration très marquée. Par exemple, chez une malade qui faisait une température très élevée, que ni la passodine, ni la streptomycine, ni rien ne pouvait abaisser, si le Rimifon ramenait à la normale une température de 101°-102°F, comme dans quelques cas, nous sommes convaincu qu'il faut considérer cette malade comme améliorée. Une autre, par exemple, qui aurait pris plus de huit à dix livres de poids, alors que nous avons donné le médicament pour remonter son état général, si la patiente se sent mieux après avoir engraisé, nous considérons que cette patiente est améliorée. De même pour la radiographie.

Après avoir analysé tous ces symptômes chez chaque sujet, nous avons porté pour chacun un verdict de résultat d'ensemble qui est, soit amélioré, soit inchangé, soit empiré.

Si nous analysons maintenant chacun des signes ou symptômes particuliers, nous constatons les faits suivants :

1° *La température.* Trente-cinq avaient une température stationnaire, normale, invariable qui, évidemment, n'a pas changé ; 10 cas avaient une température assez élevée et se sont vus ramenés à la normale ; un seul est empiré. C'est dire que le Rimifon a fait tomber la température à la normale chez tous ceux qui étaient fébriles, moins un cas, soit chez 10 patients, et je crois que cela est déjà quelque chose d'extrêmement intéressant, puisque tous les autres médicaments avaient échoué dans ces cas de température élevée.

2° *Au point de vue du poids,* 29 de nos patients ont vu leur poids augmenter, soit 63 pour cent ; 14 sont restés stationnaires ; 3 ont continué de maigrir. De ceux qui ont augmenté leur poids, 11 ont repris plus de deux livres de poids jusqu'à cinq livres, 16 ont repris cinq livres et plus, 2 cas ont repris plus de dix livres. Si nous considérons que tous ces sujets étaient en voie de décroissance et qu'il s'agit, chez pratiquement tous, de forme évolutive, d'individus qui maigrissaient régulièrement, je crois, encore une fois, que ce symptôme est très intéressant.

3° *Si nous regardons, maintenant, les expectorations,* quatre de nos patients ne crachaient pas ; 3 ont vu leurs expectorations disparaître ; 18 les ont vues diminuer ; 16 n'ont pas varié ; 5 ont continué d'augmenter leurs expectorations. Nous avons donc une amélioration chez trois malades où les expectorations ont disparu et chez 18 malades où elles ont diminué, soit 21 cas, ou 45 pour cent, qui ont vu une amélioration dans leurs expectorations. Nous n'accordons pas une valeur absolue à ce signe, car le fait de cracher plus ou moins relève d'un grand nombre de facteurs, soit que le patient compte ses expectorations plus ou moins ou qu'il crache plus ou moins à volonté.

Si nous regardons maintenant du côté du laboratoire, nous devons étudier :

4° *D'abord, la sédimentation globulaire.* Quatorze cas ont vu leur sédimentation globulaire améliorée et, pour que nous considérions qu'une sédimentation est améliorée, il faut qu'elle gagne au moins quatre points ; 19 l'ont vue inchangée ; 7 ont continué d'empirer ; 6 étaient normaux et sont demeurés inchangés. Nous avons donc une amélioration de 14 sur 46, soit 30 pour cent environ. Cela, encore une fois, montre

que nous avons tout de même un tiers des cas qui ont montré une certaine amélioration.

5° *Du côté des bacilles de Koch*, trois cas les ont vus disparaître, 22 diminuer, 4 rester inchangés, 1 augmenter et 6 n'avaient pas de bacilles avant le traitement. Nous ne pouvons donc pas dire grand chose de l'examen des bacilles de Koch, sinon que le Rimifon semble avoir une certaine action de destruction du bacille ; mais, encore une fois, nous n'avons pas eu le temps de faire de cultures. Il faut prendre tout cela avec un grain de sel et se contenter de remarquer que chez ceux qui crachent beaucoup de bacilles, après deux mois de Rimifon, on en trouve beaucoup moins.

6° *Si nous passons à la formule sanguine*, nous constatons que 22 cas, soit 47 pour cent, ont vu leur numération globulaire augmenter de façon très sensible, et pour qu'une numération globulaire soit augmentée, nous considérons qu'elle doit varier d'au moins 200,000 globules rouges.

7° *Quant à la valeur globulaire elle-même*, 16 individus étaient inchangés, 18 ont augmenté ; 22 ont diminué. Nous avons été frappé par cette diminution de la valeur globulaire chez ces cas de Rimifon et nous avons constaté, en même temps, que la valeur globulaire avait baissé là où la numération globulaire avait augmenté, c'est-à-dire que, évidemment, la valeur globulaire n'a pu suivre le mouvement d'ascension rapide de la numération globulaire. C'est une explication pas très scientifique, mais qui est la véritable, je pense.

8° *L'azotémie*, à cause du peu de temps à notre disposition pour ces dernières analyses, n'a pu être pratiquée chez tous, mais nous avons fait vingt azotémies et une seule était au-dessus de la normale. Malheureusement, nous n'avons pas le chiffre antécédent, c'est-à-dire que cela ne peut être considéré, puisque le malade avait peut-être une azotémie supérieure à la normale, auparavant ; 19 montraient une azotémie absolument normale.

9° *Quant aux urines*, aucune n'a montré la moindre variation. Évidemment, elles n'ont pas été non plus améliorées : chez les patients qui présentaient du pus et du sang, on a continué de trouver la même chose.

10° *Si nous examinons, maintenant, les radiographies* que nous avons au début de la semaine, nous avons dans l'ensemble constaté que les

radiographies n'avaient pas varié ; 9 cas ont montré une certaine amélioration, dont deux très légère ; 6, une amélioration assez visible et une, une amélioration assez intéressante. Encore une fois, j'ai surtout constaté que, sur les 46, 36 cas n'avaient montré aucune variation et un cas avait empiré. C'est vous dire qu'au point de vue radiologique, je crois que le médicament n'a pas été donné assez longtemps, et c'est le moins que je puisse dire, si nous voulons être assurés que le Rimifon a une action quelconque au point de vue radiologique.

11° *Nous avons également examiné l'état général du malade.* Vingt nous ont paru nettement améliorés, tandis que 26 étaient inchangés. C'est-à-dire que 20 se sentaient réellement mieux, montraient moins de symptômes, soit toux, soit expectorations, soit amaigrissement ou aucun des signes examinés tout à l'heure, soit 43.4 pour cent.

Si nous prenons maintenant une vue d'ensemble sur ces observations, nous constatons que 26 cas ont été améliorés, comme résultat d'ensemble, tandis que 19 sont demeurés inchangés et un a été empiré.

La température, le poids et la bacilloscopie sont particulièrement intéressants dans cette étude. En effet, nous avons remarqué que toutes les températures élevées ont tombé rapidement, que plusieurs malades ont vu leur poids s'élever d'une façon raisonnable, alors que ces sujets maigrissaient, pour la plupart, d'une façon régulière, tandis que les bacilles de Koch, chez plusieurs très persistants, semblent être disparus. Évidemment nous n'avons pu, dans un si court espace de temps, faire de cultures ni d'inoculations au cobaye ; nous avons simplement fait un examen des échantillons de vingt-quatre heures après homogénéisation, examen direct ou tubage gastrique. La radiographie elle-même n'a pas montré de variation. Nous avons aussi examiné les résultats d'ensemble par rapport aux six catégories d'indications que nous avons spécifiées, soit : 1° dans les poussées récentes sur un foyer ancien : sur 9 cas observés, nous avons eu 7 améliorations, soit 77 pour cent ; 2° chez les fibro-cavitaires bilatéraux, nous avons eu 70 pour cent d'amélioration, soit 7 cas sur 10, ce qui semble, au premier abord, assez curieux ; 3° chez les ulcéro-caséux ou cavitaires massifs, nous avons eu 30 pour cent d'amélioration, soit 3 cas sur 10 ; 4° dans les petites lésions persistantes, nous avons eu 4 cas, soit 44 pour cent ; 5° dans les cas de méningite,

nous avons eu un cas amélioré et l'état de l'autre est resté inchangé ; 6° lorsque nous avons donné ce médicament pour l'état général, nous avons eu 4 cas améliorés contre 2 inchangés, soit une proportion de 67 pour cent. Cela montre bien que l'amélioration a été indépendante du point de vue radiologique, puisque les lésions n'ont pas varié pour la peine, que ce soit chez les fibro-cavitaires, chez les ulcéro-caséux massifs, ou dans les petites lésions ou autres, tandis que les améliorations générales se sont fait nettement sentir plutôt chez les fibro-cavitaires, c'est-à-dire les gens dont la lésion date d'assez longtemps et dont la résistance naturelle est plus facile à relever, si je puis dire, tandis que les ulcéro-caséux massifs évolutifs sont beaucoup plus difficiles à enrayer.

En résumé, des 46 cas de tuberculose pulmonaire traités par le Rimifon au Sanatorium Saint-Georges de Mont-Joli, 26 ont manifesté une amélioration nette vers le but pour lequel le Rimifon a été donné, particulièrement au point de vue température, poids, sédimentation et bacilles de Koch. Nous croyons que ce médicament doit avoir sa place dans l'arsenal thérapeutique, mais après la streptomycine et la passodine. Il s'agit d'un médicament de plus qui aidera certainement à préparer le malade à une intervention différente mais n'en remplacera aucun. Le Rimifon agit sur certains symptômes là où n'agissait plus aucun des autres antibiotiques et certains cas qui semblaient désespérés voient maintenant luire un horizon nouveau. Selon l'expression de certains de mes confrères, il semble qu'on soit en face d'un tonique général nouveau extraordinaire, c'est déjà quelque chose de très intéressant.

Il y a, évidemment, bien des questions qu'on peut se poser et auxquelles on ne peut répondre : d'abord, le mécanisme d'action du Rimifon sur le microbe. On constate avec surprise une disparition ou une diminution très nette des bacilles de Koch dans les expectorations chez les malades où l'on avait toujours trouvé un grand nombre de bacilles. Le Rimifon aurait-il une action bactériostatique ou bactéricide, nous n'en savons rien encore ; son action sur les microbes sera-t-elle fugace à ce point qu'il surgira immédiatement des souches de bacilles résistantes au Rimifon, c'est encore une autre question que le temps seul résoudra. Quant à la question de la durée du traitement par le Rimifon, je crois qu'il doit être prolongé très longtemps. Les deux mois pendant les-

quels nous avons donné le Rimifon nous ont montré que le patient continuait à s'améliorer progressivement, chaque semaine, et nous croyons qu'il faut continuer ces traitements pendant au moins six mois. C'est évidemment une opinion prématurée, peut-on dire, mais je me propose bien, à moins que les événements ne montrent le contraire, de continuer au Sanatorium de Mont-Joli ce traitement chez ces cas commencés depuis deux mois.

Nous sommes convaincu que le Rimifon vaut la peine d'être expérimenté, nous l'avons fait et nous continuerons.

RIMIFON

	Nombre	Moyenne pour cent
1° Nombre de malades :		
Hommes	19	41.31
femmes	27	58.79
Moyenne d'âge :		
33 ans, pour les hommes.		
28 ans, pour les femmes.		
30 ans, pour l'ensemble des cas.		
2° Nature de la lésion :		
1° Poussée récente sur un foyer ancien	9	19.57
2° Fibro-cavitaire bilatérale	10	21.74
3° Ulcéro-caséuse ou cavitaire massive	10	21.74
4° Persistance de petites lésions anciennes	9	19.57
5° Méningite	2	4.34
6° État général	6	13.05
	46	
3° Stade de la maladie :		
Méningite	2	4.4
Tuberculose pulmonaire minime	3	6.6
Tuberculose pulmonaire modérément avancée	4	8.6
Tuberculose pulmonaire très avancée	37	80.4
	46	

		Nombre	Moyenne pour cent		
4° Lésions :	Ancienne.....	26	56.5		
	Nouvelle.....	20	43.5		
		46			
5° Traitements antérieurs :	pneumothorax.....	21	45.7		
	pneumo-péritonées.....	25	54.47		
	phrénicectomies ou alcoolisations.....	9	19.8		
	thoracoplasties.....	8	17.4		
	streptomycine.....	46	100		
	Passodine.....	41	89.2		
6° RIMIFON (Quantité) :	50 à 60 jours.....	10	21.74		
	40 à 50 jours.....	33	71.74		
	30 à 40 jours.....	3	6.52		
		46			
7° Température :	Améliorée.....	10	21.7		
	Stationnaire invariable.....	35	76.08		
	Empirée.....	1	2.22		
		46			
8° Poids :	Amélioré :	2 livres.....	11	63.04	
		5 livres.....	16		
		10 livres.....	2		
	Total.....	29	29		
	Stationnaire.....		14		30.43
	Abaissé.....		3		6.53
		46			

		Nombre	Moyenne pour cent
9° <i>Expectorations</i> :	{ N'a pas craché.....	4	8.69
	{ Disparues.....	3	6.52
	{ Diminuées.....	18	39.13
	{ Inchangées.....	16	34.78
	{ Augmentées.....	5	10.88
		46	
10° <i>Bacilles de Koch</i> :	{ Disparus.....	13	28.27
	{ Diminués.....	22	47.83
	{ Inchangés.....	4	8.59
	{ Augmentés.....	1	2.17
	{ Pas de bacilles.....	6	13.04
		46	
11° <i>Sédimentation globulaire</i> :	{ Améliorée.....	14	30.43
	{ Inchangée.....	19	41.30
	{ Empirée.....	7	15.21
	{ Normale inchangée.....	6	13.05
		46	
12° <i>Formule sanguine</i> :			
Numération globulaire :	{ Inchangée.....	19	41.31
	{ Augmentée.....	22	47.92
	{ Diminuée.....	5	10.87
		46	
Valeur globulaire :	{ Inchangée.....	16	34.78
	{ Augmentée.....	8	17.39
	{ Diminuée.....	22	47.83
		46	

		Nombre	Moyenne pour cent	
13° Azotémie :	Normale	45	97.83	
	Augmentée	1	2.17	
		46		
14° Urines : inchangées		46	100	
		Nombre	Nombre	Moyenne pour cent
15° Radiographie :	Améliorée	+ 2	9	19.56
		++ 6		
		+++ 1		
	Inchangée	36	78.56	
	Empirée	1	2.18	
Normale	0			
		46		

16° Complications : Nous avons constaté une certaine congestion bronchique chez quelques sujets.

		Nombre	Moyenne pour cent
17° État général :	Amélioré	20	43.48
	Inchangé	26	56.52
	Empiré	0	
	Décédé	0	
		46	

		<i>Nombre</i>	<i>Moyenne pour cent</i>	<i>Total</i>
<i>18° Résultat d'ensemble :</i>				
a) Poussée récente sur foyer ancien	{ amélioré	7	77.7	9
	{ inchangé	2	22.2	
b) Fibro-cavitaire bilatérale	{ amélioré	7	70.	10
	{ inchangé	2	20.	
	{ empiré	1	10.	
c) Ulcéro-caséuse ou cavitaire massive	{ amélioré	3	30.	10
	{ inchangé	7	70.	
d) Persistance de petites lésions anciennes	{ amélioré	4	44.4	9
	{ inchangé	5	55.5	
e) Méningite	{ amélioré	1	50.	2
	{ inchangé	1	50.	
f) État général	{ amélioré	4	66.66	6
	{ inchangé	2	33.33	
				46

	<i>Nombre</i>	<i>Moyenne pour cent</i>	
Total : {	Amélioré	20	56.52
	Inchangé	19	41.31
	Empiré	1	2.17
		46	

THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE

LA VITAMINE D₂ (CALCIFÉROL) DANS LE TRAITEMENT DES TUBERCULOSES CUTANÉES, CUTANÉO-OSSEUSES ET DE DIVERSES DERMATOSES *

par

Jean GRANBOIS, F.R.C.P. (C)

*des Services de dermatologie de l'Hôtel-Dieu de Québec
et de l'Hôpital du Saint-Sacrement*

Neuvième observation :

M^{me} E. C., soixante-cinq ans, souffre d'un lupus tuberculeux du nez et des joues datant de trente et un ans. Il n'y a pas de tuberculose dans la famille.

A l'examen, on voit des lésions ulcéro-croûteuses disséminées sur les deux joues et le nez. De nombreux lupomes sont présents. Les deux ailes du nez ont été partiellement détruites par le lupus (figure C-18).

Le 27 juin 1947, on commence le traitement par la vitamine D₂ en solution alcoolique. On recommande à la patiente de boire une chopine de lait par jour.

Le 7 août 1947, soit six semaines après le début de la vitamine D₂, l'amélioration est nette. Les ulcérations sont comblées et les croûtes sont en partie disparues (figure C-19).

* Cf. *Laval Médical*, 18 : 502, (avril) 1953.



Figure C-18.



Figure C-19.

Le 2 août 1948, la patiente est revue. La cicatrisation est complète, mais il persiste quelques rares lupomes. Depuis cinq mois, la malade a cessé, de sa propre initiative, la vitamine D₂. Durant les mois de traitement, la vitamine D₂ a été bien tolérée, bien qu'elle ait pris 24,600,000 unités ou 615 milligrammes.

A cause de la persistance de lupomes dans la cicatrice, le traitement se poursuit.

Le 15 août 1949, la guérison clinique est complète. La vitamine D₂ est cessée.

En résumé, la guérison clinique du lupus que présentait cette patiente a été obtenue par un traitement continu de neuf mois par la vitamine D₂. Par la suite, un traitement de consolidation de quelques mois a fait disparaître les derniers lupomes présents. Cet excellent résultat a été obtenu sans aucune manifestation d'intolérance à la vitamine D₂.

Dixième observation :

M^{me} G. M., soixante-quatre ans, souffre d'un lupus tuberculeux de la joue droite et du nez depuis quarante ans. Il n'y a pas de tuberculose dans sa famille.

A l'examen, on voit une large plaque œdématisée, de couleur rouge brun, située sur la joue droite mais qui recouvre aussi une partie du nez. Cette lésion est ulcérée à certains endroits (figure C-20). De nombreux lupomes sont mis en évidence par la vitro-pression.

Une biopsie confirme le diagnostic clinique. Les urines sont normales, ainsi que la sérologie sanguine. L'azotémie est 0 g 21 pour mille.

Le 15 août 1947, on commence le traitement par la vitamine D₂.

Le 15 mars 1948, la patiente a pris 19,800,000 unités ou 495 milligrammes de vitamine D₂, sans présenter aucun trouble. Son lupus est en bonne voie de cicatrisation (figure C-21). Elle se sent plus forte et a même gagné quelques livres de poids. Le traitement se continue.

Le 15 octobre 1948, après quatorze mois de vitamine D₂, la guérison clinique est complète. La tolérance est parfaite. Le traitement est continué dans le but d'éviter toute récurrence.



Figure C-20.



Figure C-21.

Le 15 avril 1949, on cesse la vitamine D₂. La malade a pris 51,000,000 d'unités ou 1,275 milligrammes de vitamine D₂, sans présenter aucune manifestation clinique d'intolérance. La guérison clinique de son lupus remonte à plusieurs mois.

Le 15 février 1952, des nouvelles reçues de cette patiente permettent de dire que la guérison clinique s'est maintenue. Près de trois ans se sont écoulés depuis la fin du traitement.

En résumé, cette patiente a obtenu par la vitamine D₂ une guérison clinique de son lupus. Malgré son âge avancé, elle a très bien toléré un traitement d'une durée de vingt mois par une quantité de vitamine D₂ de plus de 50,000,000 d'unités. Une observation de plus de trois ans n'a permis de mettre en évidence aucune récurrence clinique.

Onzième observation :

M. P. M., cinquante et un ans, souffre d'un lupus tuberculeux de la face depuis quarante ans. L'interrogatoire ne révèle aucun antécédent tuberculeux familial.

L'examen fait voir dans le centre de la figure un large placard blanchâtre qui contient un assez grand nombre de lupomes. Ce placard recouvre le front, le nez, les régions internes des joues ainsi que la lèvre supérieure. Celle-ci est le siège d'une petite ulcération ovalaire, à bords décollés. Le nez est aminci dans sa portion libre, par destruction antérieure (figure C-22).

Dans l'ensemble, il s'agit d'un lupus tuberculeux dont l'évolution très longue et de multiples traitements destructifs par électrocoagulation ont permis d'obtenir une cicatrisation partielle.

Une biopsie confirme le diagnostic clinique du lupus.

Le 25 janvier 1948, on commence la vitamine D₂ en solution alcoolique. Dans les trois semaines qui suivent, la petite ulcération de la lèvre supérieure se cicatrise.

Le 25 octobre 1948, soit neuf mois après le début du traitement, il ne subsiste que quelques petits lupomes dans la cicatrice. La tolérance a été parfaite. Le traitement se poursuit.

Le 25 octobre 1949, le patient a pris 51,000,000 d'unités ou 1,275 milligrammes de vitamine D₂. La guérison clinique semble complète,

car les lupomes ne sont plus visibles. La vitamine D₂ a été bien tolérée et le malade se sent plus fort. Le traitement est cessé.

Le 10 mars 1951, le patient est revu. Quinze mois après la fin du traitement, la guérison clinique se maintient (figure C-23).

Le 31 janvier 1952, soit plus de deux ans après la vitamine D₂, le lupus n'est plus qu'une large cicatrice sans aucune trace de lésions évolutives (figure C-24). Seules quelques petites kératoses se sont développées sur le nez et ont été traitées par électro-coagulation.

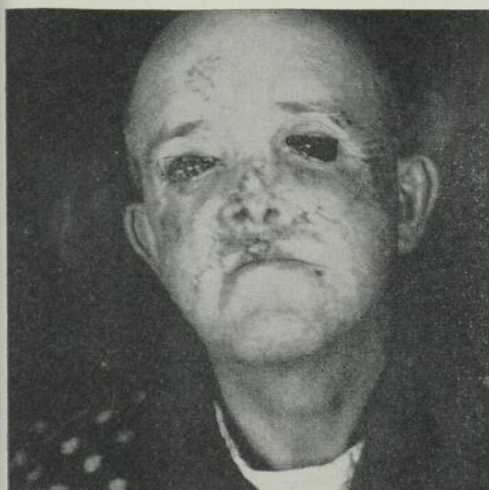


Figure C-22.

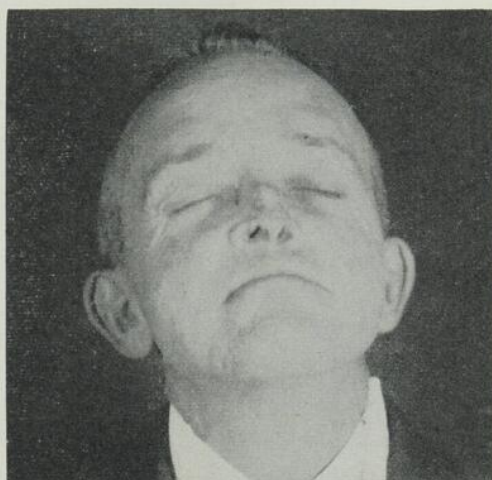


Figure C-23.

En résumé, ce patient, grâce à un traitement continu de vingt mois par la vitamine D₂, a obtenu une guérison clinique d'un lupus datant de quarante ans. Une dose totale de 51,000,000 d'unités n'a entraîné aucune manifestation clinique d'intolérance. Une observation de plus de deux ans permet de conclure à une guérison probablement définitive.

Douzième observation :

M^{me} W. G., cinquante-trois ans, présente un lupus de l'avant-bras gauche datant de plusieurs années. Ses antécédents familiaux ne révèlent rien de particulier.

A l'examen, on voit un large placard œdématié de couleur rouge-brun qui recouvre les deux tiers inférieurs de l'avant-bras gauche (figure C-25). Il entoure l'avant-bras à la manière d'un bracelet. Il présente une desquamation assez importante. La vitro-pression permet de mettre en évidence de nombreux lupomes.

Une biopsie confirme le diagnostic clinique de lupus tuberculeux.

Le 1^{er} mars 1948, on commence la vitamine D₂ selon la méthode de Charpy. Aucune médication calcique n'est conseillée.

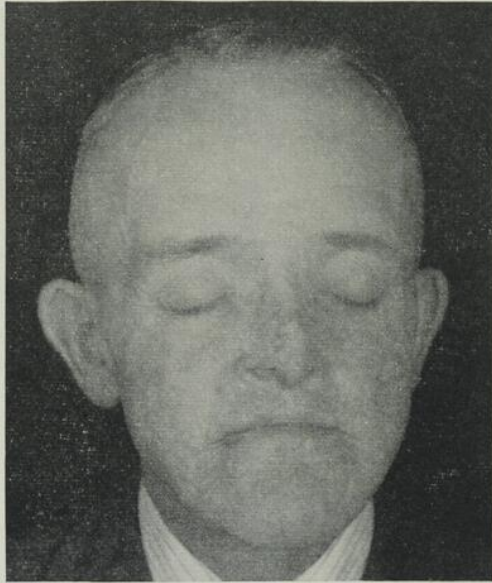


Figure C-24.

Le 15 mai 1948, l'amélioration du lupus est importante. L'œdème est disparu et la desquamation n'existe plus (figure C-26). De rouge-brun qu'il était, le placard a pris une teinte jaunâtre. Les lupomes sont visibles sans l'aide de vitro-pression. La vitamine D₂ est bien tolérée. Le traitement se continue.

Le 23 août 1948, la patiente a pris 17,400,000 unités ou 435 milligrammes de vitamine D₂. Le placard lupique n'est plus qu'une large cicatrice dans laquelle on voit quelques lupomes. La tolérance à la

vitamine D₂ a été parfaite, et même la patiente se sent plus forte. La vitamine D₂ est continuée pour deux autres mois.

Le 20 février 1952, une lettre reçue de la patiente nous permet de croire que la guérison s'est complétée et s'est maintenue. Une dose totale de 22,200,000 unités ou 555 milligrammes de vitamine D₂ a donc permis d'obtenir la guérison clinique de ce lupus dans une période près de deux ans. La patiente ne suit aucun traitement depuis trois ans et demi et la guérison clinique semble se maintenir.



Figure C-25.

En résumé, cette malade a guéri cliniquement d'un lupus tuberculeux de l'avant-bras gauche par la prise de vitamine D₂ durant huit mois. Elle n'a présenté aucun trouble, et cela, malgré son âge avancé.

Treizième observation :

M. A. P., cinquante-deux ans, présente un lupus des régions auriculaire et péri-auriculaire gauches, qui aurait débuté il y a cinq ans. L'interrogatoire ne révèle aucun antécédent tuberculeux.

A l'examen, la peau des régions auriculaire et péri-auriculaire gauches est rouge-brun et œdématisée. Cet œdème est particulièrement

prononcé au pavillon de l'oreille et au conduit auditif externe. Ce dernier est presque complètement obstrué. L'examen diascopique permet de mettre en évidence de nombreux lupomes. Le front est le siège d'une large plaque nummulaire recouverte d'une peau blanchâtre et cicatricielle. Cette plaque serait, semble-t-il, les vestiges d'une ancienne lésion lupique.

Une biopsie pratiquée dans la région péri-auriculaire confirme le diagnostic clinique.



Figure C-26.

Le 18 juillet 1949, on commence la vitamine D₂ en solution alcoolique selon la méthode de Charpy.

Le 7 octobre 1949, le patient a pris 9,600,000 unités ou 240 milligrammes de vitamine D₂. Les lésions lupiques sont très améliorées. L'œdème est disparu. Bien que l'érythème soit atténué, les lupomes ne sont pas visibles sans l'aide de la vitro-pression. La vitamine D₂ a été bien tolérée, même si ce malade vit dans un milieu spécial, étant en prison.

Le 27 novembre 1949, le malade a pris 13,800,000 unités ou 435 milligrammes de vitamine D₂. L'amélioration de son lupus s'est manifestée

par une disparition complète de l'œdème et de l'érythème. Des lupomes multiples sont visibles, enchassés dans une peau blanchâtre et atrophique. La vitamine D₂ n'a produit aucun trouble.

On recommande au patient de continuer à prendre de la vitamine D₂. Bien qu'on lui recommande de se présenter dans trois mois, il n'est pas revu.

Le lupus que présentait ce patient s'est grandement amélioré durant un traitement de quatre mois par la vitamine D₂. Malheureusement, il a été impossible de le revoir, par la suite, et d'apprécier le résultat ultime.

Quatorzième observation :

M. A. C., quarante-cinq ans, présente un lupus de la joue droite, (figure C-27) dont le début remonte à trente-huit ans. L'interrogatoire ne décèle aucun antécédent tuberculeux.

A l'examen, la joue droite est recouverte d'une large plaque polycyclique, bien circonscrite et formée de nodules de couleur rouge-brun. A certains endroits, la peau est cicatricielle. La vitro-pression fait voir de nombreux lupomes.

L'examen physique des différents systèmes est négatif. La tension artérielle est de 115/80. La sérologie sanguine et les urines sont normales. La calcémie donne un chiffre de 0 g 106 pour mille, la calciurie 0 g 20 pour mille, la phosphatémie 0 g 026 pour mille et l'azotémie 0 g 25 pour mille.

Une biopsie de la lésion montre des follicules tuberculeux à centre caséux qui infiltrent le derme (figure A-12). La coloration de Ziehl permet de mettre en évidence du bacille de Koch.

Le 3 janvier 1950, on commence le traitement par la vitamine D₂ en solution alcoolique. Aucune médication calcique n'est ajoutée.

Le 8 février 1950, le patient a pris 135 milligrammes ou 5,400,000 unités de vitamines D₂. Son lupus est transformé. L'œdème et l'érythème sont disparus. Les lupomes sont visibles sans l'aide de la vitro-pression. Le patient se sent très bien et ne présente aucun signe d'intolérance.

Durant cette hospitalisation, il a aussi subi une intervention pour hernie inguinale.

La calcémie est de 0 g 085 pour mille, la calciurie de 0 g 253 pour mille, la phosphatémie de 0 g 032 pour mille et l'azotémie de 0 g 22 pour mille.

Le 5 juin 1950, le malade a pris 375 milligrammes ou 15,000,000 unités de vitamines D₂. Son lupus est complètement cicatrisé et les lupomes sont très discrets et en petit nombre. Durant les cinq mois du traitement, la tolérance a été parfaite et le patient a gagné huit livres.

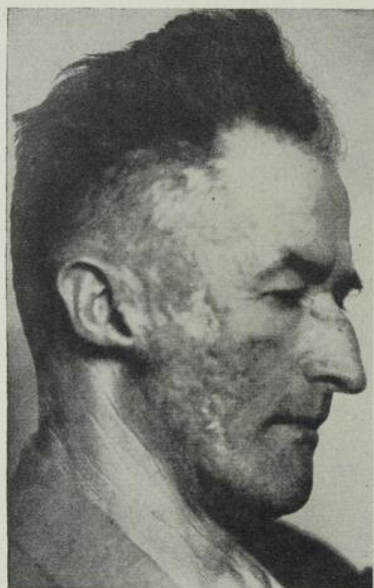


Figure C-27.



Figure C-28.

La calcémie est de 0 g 15 pour mille la calciurie à 0 g 27 pour mille, la phosphatémie à 0 g 29 pour mille et l'azotémie à 0 g 20 pour mille.

La forme sanguine est normale. Les urines contiennent des traces infimes d'albumine.

Comme la calcémie, la calciurie et les urines présentent des modifications anormales, on recommande au patient de cesser la vitamine D₂ pendant trois mois et de reprendre cette médication en septembre.

Le 5 mars 1951, le malade a pris 635 milligrammes ou 29,400,000 unités de vitamine D₂. Son lupus est cliniquement guéri et aucun

lupome n'est visible. Son état général est excellent. On lui recommande de cesser définitivement la vitamine D₂.

Le 19 février 1952, le malade n'a pas pris de vitamine D₂ depuis près d'un an. Son état général est très bon. Une cicatrice souple et blanchâtre est le seul vestige de son lupus (figure C-28). Aucun lupome n'est visible. Tous les examens de laboratoires sont dans les limites normales.

Une nouvelle biopsie, pratiquée dans la cicatrice, donne le rapport suivant : « Épiderme aminci d'aspect cicatriciel avec disparition des prolongements interpapillaires. Dans le derme, il y a une sclérose modérément dense et de rares et petits amas de cellules histiocytaïres » (figure A-13).

Cette observation nous permet de conclure à la guérison clinique et anatomique du lupus que présentait ce patient. Un an après la cessation de la vitamine D₂, la guérison se maintient.

Quinzième observation :

H. C., treize ans, souffre d'un petit lupus tuberculeux de la joue droite depuis neuf ans. Il n'y a pas de tuberculose dans la famille.

A l'examen, on voit sur la joue droite une petite lésion ronde, blanchâtre, contenant de nombreux lupomes. Cette lésion, de la grandeur d'une pièce de vingt-cinq sous, présente, en périphérie, quelques petites croûtes qui recouvrent les lupomes (figure C-29).

Un traitement destructif par l'électro-coagulation, fait deux ans auparavant, explique l'aspect cicatriciel de la lésion.

Le 4 mars 1950, la vitamine D₂ en solution alcoolique est prescrite à raison de 120,000 unités ou trois milligrammes deux fois par semaine.

Le 29 avril 1950, il y a amélioration du petit placard lupique. Les croûtes sont en moins grand nombre et les lupomes sont plus petits.

Le 9 juin 1950, la patiente a pris 3,120,000 unités ou 78 milligrammes de vitamine D₂ sans aucun trouble. L'amélioration est importante et se manifeste par une disparition des croûtes et une diminution en nombre et en grandeur des lupomes. On recommande aux parents de la patiente de continuer le traitement et de revenir à intervalles réguliers. Malheureusement, elle n'est pas revue.

En résumé, la vitamine D₂, prise durant plus de trois mois, a provoqué une amélioration importante du lupus que présentait cette malade. Un manque complet de coopération de la part des parents n'a pas permis de l'observer plus longtemps et de pouvoir constater la guérison.

Seizième observation :

J.-B. P., indien de douze ans, est admis à l'hôpital pour des ulcérations siégeant à la joue droite et dans la région sous-maxillaire. Il est impossible de préciser le début de ces lésions.



Figure C-29.

A l'examen, on voit sur la joue une ulcération peu profonde et à bords irréguliers. Dans la région sous-maxillaire, il y a une autre ulcération ovale, à bords bien délimités et violacés (figure C-30).

Ces ulcération sont de même aspect que la lésion que présentait le malade suivant. C'est pourquoi le diagnostic de tuberculose cutanée fut porté.

Une biopsie de la peau montre qu'il s'agit d'infection chronique sans caractère spécifique, au point de vue histologique.

Une radiographie pulmonaire fait voir une condensation dans les deux lobes supérieurs, surtout à droite. Une épreuve à la tuberculine (*patch test*) est positive (++) . La recherche du bacille de Koch dans les expectorations est négative.

L'examen des urines ainsi que la sérologie sanguine sont normaux. La formule sanguine est normale, sauf pour une leucocytose de 13,958 globules blancs.

Le 20 août 1949, il commence à recevoir de la vitamine D₂ en solution alcoolique.



Figure C-30.

Le 25 novembre 1949, il y a amélioration des deux ulcérations. La vitamine D₂ est bien tolérée. L'examen des urines est normal. L'azotémie est à 0 g 35 pour mille et la calcémie, à 0 g 100 pour mille. L'indice de sédimentation est à 10 millimètres. Une intradermo-réaction à la tuberculine est fortement positive. Le traitement se continue.

Le 26 janvier 1950, le patient a pris 14,400,000 unités ou 360 milligrammes de vitamine D₂. Il ne présente aucun symptôme clinique d'intolérance. Les ulcérations sont cicatrisées (figure C-31). L'examen des urines révèle des traces d'albumine. L'azotémie est à 0 g 25 pour mille

et la calcémie à 0 g 105 pour mille. L'indice de sédimentation est à 10 millimètres. Le traitement se continue.

Le 3 mars 1950, le malade quitte l'hôpital. Toutes les lésions cutanées sont guéries depuis quelques semaines, grâce à une dose totale de 18,000,000 d'unités ou 450 milligrammes de vitamine D₂. Il a gagné cinq livres de poids. Cependant, son indice de sédimentation est à 14,25 millimètres. Une radiographie pulmonaire, faite il y a une dizaine de jours, indique que les ombres hilaires sont plus accentuées et qu'il y a condensation dans le lobe supérieur et dans les deux lobes inférieurs. Des recherches du bacille de Koch dans les expectorations sont négatives.



Figure C-31.

Une hospitalisation plus prolongée aurait été préférable, mais il doit absolument partir avec son compagnon (*observation suivante*).

Quelques mois plus tard, nous avons appris que de nouvelles lésions étaient apparues. S'agirait-il de récurrence ou de nouvelles lésions? Les renseignements obtenus ne nous permettent pas de préciser.

Nous pouvons conclure que, grâce à la vitamine D₂, ce jeune indien a obtenu une cicatrisation complète de sa tuberculose cutanée. Cependant, l'apparition de nouvelles lésions ou une récurrence des anciennes lésions,

quelques mois plus tard, nous permettent de dire que le traitement n'a pas été assez prolongé. Quant aux lésions pulmonaires suspectes, elles n'ont pas bénéficié de la vitamine D₂.

Dix-septième observation :

A. P., indien de dix-neuf ans, se présente à l'hôpital pour une ulcération de la joue droite. Il est impossible de préciser le début de cette lésion.

L'examen montre une ulcération peu profonde dont les bords sont anfractueux et violacés. Cette ulcération en bande s'étend de l'oreille droite au cou (figure C-32).



Figure C-32.

L'aspect clinique de cette lésion nous porte à croire qu'il s'agit d'une tuberculose cutanée.

Une biopsie est pratiquée, mais ne permet de mettre en évidence qu'une infection chronique sans caractère spécifique, au point de vue histologique.

La radiographie pulmonaire indique que les ombres hilaires sont accentuées, que l'arbre broncho-vasculaire est élargi dans les deux lobes

supérieurs qui paraissent plus transparents, mais sans condensation du parenchyme. Une épreuve à la tuberculine (*patch test*) est positive (++).

L'examen des urines est normal. La formule sanguine ne montre rien de particulier. La sérologie sanguine est négative.

Le 20 août 1949, on commence la vitamine D₂ en solution alcoolique selon la méthode de Charpy. Le traitement local consiste en pansements au permanganate et à l'eau alcoolisée.



Figure C-33.

Le 24 novembre 1947, l'ulcération est en bonne voie de cicatrisation. Elle a diminué de près de la moitié. Le traitement est bien toléré. Une intradermo-réaction à la tuberculine est fortement positive. Les urines sont normales. L'azotémie est à 0 g 20 pour mille et la calcémie à 0 g 104 pour mille. L'indice de sédimentation est de 28 millimètres.

Le 19 janvier 1948, le patient a pris 15,000,000 d'unités ou 375 milligrammes de vitamine D₂. Il a aussi reçu 12 grammes de dihydrostreptomycine. L'ulcération est complètement cicatrisée (figure C-33). La tolérance a été parfaite. L'azotémie est à 0 g 35 pour mille et la calcémie s'est élevée à 0 g 118 pour mille. L'indice de sédimentation s'est abaissé à 6,75 millimètres.

Le 3 mars 1948, soit six mois et demi après son admission, le malade quitte l'hôpital. Il a engraisé de dix livres. Son ulcération est guérie et il a parfaitement toléré la vitamine D₂ pour une dose totale de 18,600,000 unités. Tous les examens de laboratoire sont dans les limites normales.

Les dernières nouvelles qui nous sont parvenues permettent de dire que la guérison se maintient.

En résumé, nous pouvons dire que la vitamine D₂ a provoqué la guérison de la tuberculose cutanée dont souffrait ce jeune indien. Bien qu'il ait reçu douze grammes de dihydrostreptomycine, cette dose semble insuffisante pour avoir influencé grandement la guérison.

Dix-huitième observation :

Mlle E. P., cinquante-sept ans, est admise à l'hôpital pour ulcérations multiples aux deux membres inférieurs. Depuis l'âge de treize ans, des lésions du même genre se présentent à intervalles réguliers et prennent plusieurs mois avant de cicatriser. Dans les antécédents familiaux, on ne relève aucun antécédent tuberculeux.

A l'examen, on voit sur les membres inférieurs un grand nombre d'ulcères de différentes grandeurs, à bords coupés à pic. Ces ulcères sont entourés d'un halo de couleur violacée et laissent s'écouler une certaine quantité de pus (figure C-34). Les membres inférieurs sont aussi le siège de plusieurs nodules rouges, chauds et douloureux à la pression. Quelques-unes de ces lésions sont présentes aux membres supérieurs. Les jambes, surtout la gauche, montrent de multiples cicatrices et, à leur tiers inférieur, il existe une atrophie cutanée et musculaire prononcée.

La patiente raconte que depuis deux semaines elle prend de la vitamine D₂ selon la méthode de Charpy. Alors qu'elle ne présentait qu'une seule lésion nodulaire, toutes ces nouvelles lésions nodulaires et ulcéreuses sont apparues après deux semaines de traitement par la vitamine D₂.

Une biopsie d'un nodule est pratiquée. Le fragment examiné est constitué par un gros foyer inflammatoire dans la région profonde de

l'hypoderme. Ce processus inflammatoire présente dans son ensemble les caractères d'une lésion tuberculeuse (figure A-12).

Une radiographie montre des plages pulmonaires de transparence normale. Un gros ganglion calcifié est présent dans la région hilare gauche.

Une épreuve à la tuberculine (*patch test*) est positive (++).

La sédimentation globulaire est de 80 millimètres après une heure.

L'examen bactériologique du pus des ulcères ne met en évidence que du staphylocoque blanc. Une culture sur milieu de Lœwenstein demeurera stérile.



Figure C-34.

L'examen des urines révèle des traces de pus, des bactéries, des cellules épithéliales et des cylindres hyalins. Des cultures ne mettent en évidence que du staphylocoque blanc.

Une formule sanguine montre une anémie à 3,240,000 globules rouges avec valeur globulaire de 0.9.

L'azotémie est à 0 g 60 pour mille, la calcémie à 0 g 094 pour mille et la calciurie à 0 g 310 pour mille.

Durant les quinze premiers jours de son hospitalisation, on ne prescrit à la malade que le repos complet au lit et des pansements humides au permanganate de potassum sur les lésions.

Le 12 novembre 1947, la vitamine D₂ en solution alcoolique est prescrite à raison de 60,000 unités par jour.

Le 13 décembre 1947, il y a amélioration des lésions. Plusieurs ulcérations sont en voie de guérison. La malade tolère bien la vitamine D₂. La sédimentation globulaire s'est abaissée à 30 mm après une heure. L'azotémie demeure à 0 g 60 pour mille et la calcémie est à 0 g 110 pour mille. La calciurie est à 0 g 148 pour mille et la phosphatémie à 0 g 050 pour mille.

Le traitement se continue.

Le 23 janvier 1948, la patiente a pris 4,200,000 unités ou 105 milligrammes de vitamine D₂. Toutes les lésions sont cicatrisées. Elle n'a présenté aucun symptôme d'intolérance. L'azotémie est à 0 g 40 pour mille et les urines sont normales. La calcémie est à 0 g 110 pour mille et la calciurie à 0 g 150 pour mille. La phosphatémie est à 0 g 036 pour mille.

La malade quitte l'hôpital, et on lui recommande de continuer la vitamine D₂ à raison de 60,000 unités par jour.

Le 10 octobre 1948, la patiente est réadmise à l'hôpital pour un ulcère situé sur la face dorsale du quatrième orteil du pied droit. Elle attribue cet ulcère à un traumatisme, mais il semble que ce traumatisme n'a été qu'une cause déclenchante. Depuis sa sortie de l'hôpital, elle a pris continuellement de la vitamine D₂. Son état général est excellent.

L'azotémie est à 0 g 75 pour mille. La calcémie est à 0 g 130 pour mille et la calciurie à 0 g 230 pour mille. La phosphatémie est de 0 g 033 pour mille.

Les urines sont normales ainsi que la formule sanguine.

Le 15 décembre 1948, la vitamine D₂ est cessée temporairement. L'ulcère est presque complètement comblé.

A sa sortie de l'hôpital, quelques jours plus tard, la vitamine D₂ est prescrite de nouveau à raison de 60,000 unités par jour.

Le 27 mai 1949, la patiente est réadmise pour deux nouvelles ulcérations, dont l'une au genou gauche et l'autre au troisième orteil du pied

gauche. Au cours de cette nouvelle hospitalisation, elle reçoit une dose quotidienne de 60,000 unités de vitamine D₂ et un gramme de streptomycine par jour. Celle-ci est continuée durant cinquante-trois jours.

Des examens de laboratoire faits à intervalles réguliers donnent les chiffres suivants : L'azotémie varie entre 0 g 50 pour mille et 0 g 70 pour mille, la calcémie entre 0 g 100 pour mille et 0 g 109 pour mille, la calciurie 0 g 148 pour mille et 0 g 290 pour mille. La phosphatémie est à 0 g 037 pour mille.

Comme la malade ne présente aucune manifestation d'intolérance, la vitamine D₂ est continuée.

Le 9 juin 1950, la seule lésion que la patiente présente est une petite ulcération en partie comblée et recouverte d'une croûte épaisse au pied gauche. L'état général de la patiente est bon et elle a même gagné trente livres de poids.

Le traitement par la vitamine D₂ se poursuit. Quelques semaines plus tard, l'ulcération du pied gauche n'est plus qu'une cicatrice.

Le 20 février 1952, la patiente ne présente plus aucune lésion. Les deux membres inférieurs ne sont le siège que de cicatrices multiples ainsi que d'atrophie cutanée et musculaire (figure C-35).

En résumé, Mlle E. P. a pris durant cinquante-cinq mois de la vitamine D₂ en solution alcoolique pour des gommes tuberculeuses. A ce traitement de base, on a ajouté cinquante-trois grammes de streptomycine. Bien que, durant les premières années, elle ait présenté, à certains intervalles, de nouvelles lésions, aucune ulcération n'est apparue depuis un an et demi. Il est important de noter que, lors de sa première admission à l'hôpital, de fortes doses de vitamine D₂ avaient provoqué l'apparition d'un grand nombre de nouvelles lésions. C'est pourquoi, après une période de repos, la vitamine D₂ a été reprise à une dose faible de 60,000 unités par jour.

Cette patiente n'a présenté aucun symptôme clinique d'intolérance. La sédimentation globulaire, qui était de 80 mm, est revenue à la normale en quelques mois. En cours de traitement, l'azotémie s'est élevée jusqu'à 0 g 75 pour mille, la calcémie a atteint un chiffre de 0 g 130 pour mille, la calciurie, 0 g 310 pour mille et la phosphatémie, 0 g 062 pour mille.

A cause des nombreuses récurrences et de la longueur du traitement, il ne semble pas qu'on doive attribuer la guérison de cette malade à la vitamine D₂ seule. Les longues périodes de repos à l'hôpital ont eu aussi, sans aucun doute, une action bienfaisante. De plus, il semble évident que, dans le traitement des gommages tuberculeux, le traitement d'attaque par la vitamine D₂ ne doit pas consister en des doses massives. En effet, des doses massives sont susceptibles de faire apparaître de nouvelles lésions.



Figure C-35.

Dix-neuvième observation :

M^{me} G. R., trente-neuf ans, souffre d'ulcérations des membres inférieurs depuis sept ans.

A l'examen, on voit des ulcérations rondes, au nombre de quatre, qui siègent sur les deux jambes. Ces lésions, découpées à l'emporte-pièce, et dont la grandeur varie entre une pièce de vingt-cinq et cinquante sous ont des bords décollés et violacés. Elles ont presque un centimètre de pro-

fond et leur base est légèrement purulente. Quelques cicatrices blanchâtres sont les vestiges d'ulcérations antérieures.

Une biopsie, pratiquée en bordure d'une ulcération, indique qu'il s'agit d'une lésion gommeuse.

La sérologie sanguine est négative et l'interrogatoire ne révèle aucun antécédent spécifique.

L'aspect clinique des lésions et l'examen histologique nous ont fait porter un diagnostic de gommès tuberculeuses.

Le 15 février 1950, on commence le traitement par la vitamine D₂ à raison de 600,000 unités ou quinze milligrammes par semaine.

Le 20 mai 1950, la patiente a pris 7,800,000 unités ou 195 milligrammes de vitamine D₂. L'amélioration des lésions est importante. La plupart des ulcérations sont comblées et aucune nouvelle lésion n'est apparue. Ce résultat a été obtenu, malgré le surmenage que peut occasionner une famille de dix enfants. La patiente nous dit qu'elle n'a ressenti aucun trouble et même qu'elle ressent moins de fatigue à faire son travail.

On lui recommande de continuer la vitamine D₂, mais il a été impossible de revoir cette patiente.

En résumé, M^{me} G. R. a obtenu une amélioration importante de gommès tuberculeuses des jambes après un traitement de trois mois par la vitamine D₂. Elle a pris, sans présenter aucun trouble, 7,800,000 unités ou 195 milligrammes de vitamine D₂.

Vingtième observation :

M^{lle} A. B., vingt-quatre ans, souffre d'ulcères de la jambe droite depuis onze ans. L'interrogatoire ne décèle aucun antécédent tuberculeux familial.

L'examen de la jambe droite montre un membre œdématisé et de couleur violacée. Dans la région inférieure et externe, il y a trois ulcères, bien délimités, ronds et dont les bords sont coupés à pic. Leur grandeur est celle d'une pièce de vingt-cinq sous et leur base est jaune sale. Ils sont douloureux et laissent sourdre un écoulement séro-purulent. Les deux membres inférieurs sont aussi le siège de cicatrices qui sont les vestiges de lésions ulcéreuses antérieures.

Un diagnostic clinique d'érythème induré de Bazin est alors porté.

Une biopsie démontre que les tissus examinés sont le siège d'un processus tuberculeux. Bien que les cultures sur milieu de Löwenstein soient négatives, l'inoculation au cobaye met en évidence un processus tuberculeux qui, d'après le bactériologiste, serait d'origine aviaire ou bovine.

Une radiographie pulmonaire montre des plages de transparence normale avec forte accentuation du dessin broncho-vasculaire.

La sérologie sanguine est négative. L'azotémie est à 0 g 30 pour mille, la calcémie, à 0 g 046 pour mille et la calciurie, à 0 g 091 pour mille.

Le 9 août 1949, la vitamine D₂ est commencée à raison de 120,000 unités ou 3 milligrammes par jour.

Le 22 août 1949, la patiente a reçu 1,560,000 unités ou 39 milligrammes de vitamine D₂. Elle ne présente aucune intolérance à la médication, mais, d'autre part, l'état des lésions est le même. L'azotémie est à 0 g 30 pour mille, la calcémie à 0.092 pour mille, la calciurie à 0.14 pour mille et la phosphatémie à 0.045 pour mille. L'examen des urines est normal.

Le 22 septembre 1949, la malade a reçu 5,160,000 unités ou 129 milligrammes de vitamine D₂. Les lésions n'ont pas changé. L'état général de la patiente est bon. L'azotémie, la calcémie et la calciurie sont demeurées dans des limites normales.

Le 9 décembre 1949, cette jeune fille a reçu une dose totale de 10,800,000 unités ou 270 milligrammes de vitamine D₂. L'érythème induré ne s'est pas amélioré. Durant toute son hospitalisation de trois mois, elle n'a présenté aucune intolérance et le chiffre des différents examens de laboratoire sont demeurés normaux.

On peut conclure que la vitamine D₂ n'a eu aucun effet favorable dans ce cas d'érythème induré de Bazin.

TUBERCULOSES CUTANÉO-OSSEUSES ET VITAMINE D₂

Ce deuxième groupe comprend six malades souffrant de tuberculose cutané-osseuse et traités par la vitamine D₂ (tableau 3). Tous ont été hospitalisés et traités dans le Service de dermatologie de l'Hôtel-Dieu

TABLEAU 3

Deuxième groupe : Tuberculoses cutanééo-osseuses et vitamine D₂

	PATIENTS	SEXE	AGE	DÉBUT DU TRAITEMENT (en mois)	DURÉE DU TRAITEMENT	RÉSULTATS		
						Excellents	Bons	Nuls
1	A.D.	M.	49	janvier 1948	16	x		
2	J.-B. D.	M.	27	août 1949	14	x		
3	R. H.	M.	2½	juin 1948	3	x		
4	H. P.	F.	11	août 1949	13	x		
5	C. P.	M.	15	août 1949	17	x		
6	J.-C. L.	M.	12	septembre 1951	7	x		

de Québec. Quatre d'entre eux ont déjà fait le sujet d'un travail publié en novembre 1950 (71).

La vitamine D₂ fut donnée à ces six patients pendant une période variant de trois à seize mois. Le plus jeune d'entre eux avait deux ans et demi et le plus vieux quarante-neuf ans.

Les deux premiers malades ne reçurent que de la vitamine D₂. Le troisième reçut de la vitamine D₂ et de la pénicilline. La quatrième et le cinquième, en plus du traitement de base par la vitamine D₂, reçurent de la dihydrostreptomycine. Enfin, le sixième patient fut traité par une association de vitamine D₂, d'acide para-amino-salicylique et de dihydrostreptomycine. Une pommade contenant 25 pour cent de P.A.S. fut aussi employée localement.

Chez tous ces malades, les résultats furent excellents. Un seul d'entre eux aurait fait une récurrence après guérison complète de sa tuberculose.

Les observations complètes de ces six patients souffrant de tuberculose cutané-osseuse sont rapportées.

Première observation :

M. A. D., quarante-neuf ans, est admis à l'hôpital en janvier 1948 pour des fistules du bras gauche ainsi que des régions thoraciques antérieure droite et postérieure gauche (figure CO-1). Ces fistules laissent s'écouler un pus jaune verdâtre. De plus, le malade peut à peine marcher, car son pied gauche est gonflé et douloureux. Il se plaint de perte d'appétit et de fatigue générale. Son poids est de cent vingt-cinq livres.

Le patient fait remonter ses troubles à il y a près d'un an, c'est-à-dire au mois de février 1947. Il fut alors hospitalisé pour une tumeur indolore de la région sous-claviculaire droite. Une ponction de cette tuméfaction a donné issue à un liquide verdâtre très épais. L'ensemencement de ce pus sur différents milieux de culture, dont le Lœwenstein, n'a permis de mettre en évidence aucun agent pathogène. La radiographie pulmonaire permettait de voir une opacité de la moitié supérieure du champ pulmonaire avec maximum dans la région sous-claviculaire. Au thorax gauche, il y avait perte de substance et déformation sur l'arc axillaire de la onzième côte.

Le malade est alors opéré et, en plus de la résection de la fistule, on fait le curetage de l'ostéite de la onzième côte. L'examen des tissus prélevés révèle qu'il s'agit d'une tuberculose caséuse modifiée secondairement par une infiltration inflammatoire en partie purulente.

Une nouvelle radiographie pulmonaire montre que l'aire de condensation du poumon droit est plus petite que celle observée sur le cliché antérieur.

Le malade quitte l'hôpital, amélioré, le 20 mars 1947.

Le 19 mars 1947, il est réadmis pour un abcès froid du bras gauche et pour une lésion caséuse du pied gauche. Cet abcès est ouvert et l'examen bactériologique du pus est négatif.



Figure CO-1.

Le 7 janvier 1948, de nouveau hospitalisé, le malade commence à prendre de la vitamine D₂ en solution alcoolique selon la méthode de Charpy. On lui donne aussi une dose quotidienne de 500 milligrammes de vitamine C par voie intraveineuse. Comme nous l'avons mentionné, au début de cette observation, le malade présente des fistules du bras gauche ainsi que des régions thoraciques antérieure gauche et postérieure droite. Une radiographie indique, au poumon droit, une lésion massive du lobe supérieur et des foyers de décalcification au péroné, région malléo-

laire. L'indice de sédimentation est de 65 millimètres. L'azotémie est à 0 g 35 pour mille. La calcémie est à 0 g 112 pour mille. Les urines et la formule sanguine sont normales. Une nouvelle recherche du bacille de Koch dans le pus provenant de la fistule du bras gauche est négative, ainsi qu'une recherche du même bacille dans les crachats.

Le 27 janvier 1948, le malade a reçu 4,200,000 unités ou 105 milligrammes de vitamine D₂. Il a perdu complètement l'appétit. Bien que ce symptôme semblait causé par la vitamine D₂, la suppression de la vitamine C permit de continuer le traitement sans ennui.

Le 27 février 1948, le patient a reçu 7,200,000 unités ou 180 milligrammes de vitamine D₂. Il a progressivement retrouvé l'appétit depuis que la vitamine C a été discontinuée. Son état général s'est amélioré. Le suintement s'écoulant des fistules a considérablement diminué. Les douleurs au pied gauche ont disparu. Le patient quitte l'hôpital et on lui recommande de continuer la vitamine D₂.

Le 20 août 1948, le patient a pris 21,800,000 unités ou 540 milligrammes de vitamine D₂. Il se sent très bien et il a engraisé de seize livres. Ses fistules sont presque complètement tarées. Le traitement toujours bien toléré est continué.

Le 18 janvier 1949, soit après un an de traitement, les lésions fistuleuses sont tarées et cicatrisées. L'état général du patient est excellent et il continue à prendre de la vitamine D₂.

Le 18 juillet 1949, le malade a pris une dose totale de 49,400,000 unités ou 1,230 milligrammes de vitamine D₂. Durant seize mois de traitement ininterrompu, la tolérance a été parfaite. Les fistules sont demeurées cicatrisées depuis janvier. Le patient se sent très bien et a repris son travail habituel depuis déjà quelques mois. Une radiographie pulmonaire montre cependant un petit noyau de condensation dans la région axillaire du lobe supérieur gauche. Le poumon droit présente les mêmes lésions qu'aux examens précédents, mais la densité semble plus fibreuse. Au péroné, le même foyer de décalcification existe dans la malléole. L'indice de sédimentation est de 11,5 millimètres.

Le 26 juillet 1950, le patient est revu et il n'a pas pris de vitamine D₂ depuis quatorze mois. Ses plaies sont toujours guéries. Il se porte très bien et fait tout son travail sans fatigue. L'indice de sédimentation

est maintenant à 8,75 millimètres. Une radiographie de la malléole externe indique la disparition de l'ancien foyer de décalcification. Une radiographie pulmonaire fait voir une condensation discrète dans la région axillaire haute du côté gauche. Le poumon droit présente un nettoyage partiel de l'ancienne lésion du lobe supérieur. Cette ancienne lésion a un aspect plutôt fibreux avec de petites zones de pneumatisation simulant de petites images cavitaires. Cliniquement, des images cavitaires seraient incompatibles avec le bon état général du patient.

Le 15 février 1952, soit près de trois ans après que le traitement par la vitamine D₂ a été discontinué, M.-A. D. est en parfaite santé. Son

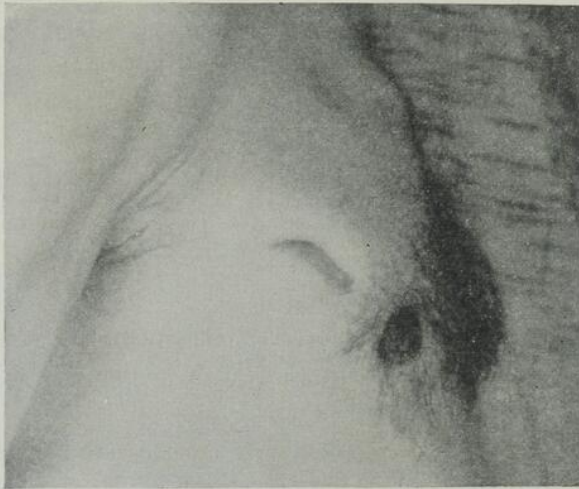


Figure CO-2.

état général est excellent et les seuls vestiges de ses lésions fistuleuses sont des cicatrices (figure CO-2). Les radiographies pulmonaires et osseuses sont superposables à celles de juillet 1950. L'indice de sédimentation est de 7,55 millimètres.

Il est donc permis de conclure à la guérison de ce patient qui a reçu comme seul traitement 49,400,000 unités ou 1,230 milligrammes de vitamine D₂ durant une période de seize mois. L'observation de près de trois ans n'a permis de mettre en évidence aucune récurrence de la tuberculose cutané-osseuse. Quant aux lésions pulmonaires, elles sont moins marquées, maintenant, qu'elles ne l'étaient au début du traitement.

Deuxième observation :

M. J.-B. D., vingt-sept ans, souffre d'une lésion verruqueuse du pied droit qui aurait débuté cinq ans auparavant. Des ablations chirurgicales, faites à deux reprises, n'ont pas empêché la lésion de progresser. Ses antécédents révèlent qu'il a été traité durant plusieurs mois pour une tuberculose pleuro-pulmonaire. Un abcès de la paroi thoracique droite et l'examen du pus ont montré qu'il s'agissait d'une tuberculose de type bovin. Quant aux antécédents familiaux, son père est le sujet de la première observation.

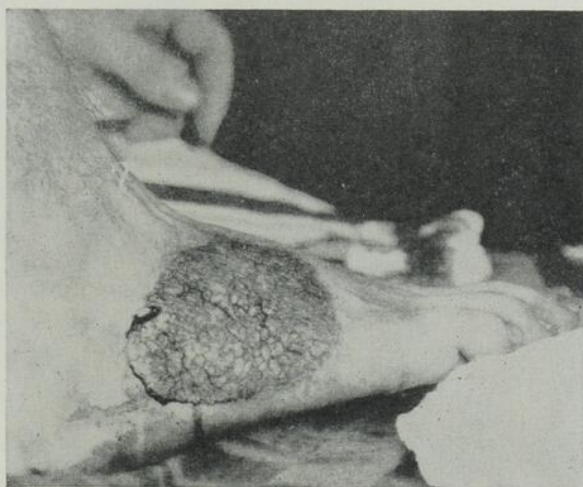


Figure CO-3.

A l'examen, à la partie externe du pied droit, on voit un placard verruqueux, en chou-fleur, de la dimension d'une grande paume de main (figure CO-3). La suppuration est assez abondante et l'odeur fétide.

L'aspect de cette lésion semblait compatible, soit avec une blastomycose, soit avec une tuberculose verruqueuse. Cependant, les antécédents personnels et familiaux faisaient suspecter fortement cette dernière possibilité.

Une biopsie ne permit pas d'affirmer qu'il s'agissait d'une lésion tuberculeuse, car les tissus examinés ne présentaient aucune spécificité histologique.

Une radiographie du pied droit révèle une ostéite de la base du cinquième métatarsien et la possibilité d'une ancienne fracture au tiers proximal du cinquième métatarsien (figure R-1).

L'examen bactériologique et mycologique n'avait pu mettre en évidence que du staphylocoque doré.

Les urines sont normales ainsi que la sérologie sanguine. L'indice de sédimentation est de 10 millimètres.



Figure R-1.

Le 22 août 1949, on commence la vitamine D₂ en solution alcoolique. En plus, le patient reçoit dix traitements de roentgentherapie de 300 r (170 KV., 6 M.A. filtre : 1 cu., dist. 30, temps 12.40), soit une dose totale de 3,000 r.

Le 25 octobre 1949, le patient a reçu 7,200,000 unités ou 180 milligrammes de vitamine D₂. Il y a amélioration assez importante de la lésion verruqueuse du pied. La suppuration est presque inexistante et la tuméfaction est diminuée de volume. L'état général du patient est excellent.

Le 25 février 1950, soit six mois après le début du traitement, la lésion verruqueuse est diminuée de plus de la moitié. Aucun signe clinique d'intolérance n'est présent.

Le 25 juillet 1950, le patient a pris 29,800,000 unités ou 720 milligrammes de vitamine D₂. La lésion cutanée est disparue et il ne persiste qu'un léger suintement intermittent. Le malade n'éprouve aucun ennui à la marche. Son état général est très bon. Une radiographie du pied droit indique une augmentation de volume de la base du cinquième métatarsien avec présence d'une géode claire, témoin d'une ancienne ostéite.



Figure CO-4.

Une radiographie pulmonaire est normale. Une sédimentation globulaire donne un indice de 3,25 millimètres.

Ces différents examens permettent de dire qu'il y a guérison complète de la tuberculose cutané-osseuse que présentait ce patient. Cependant, comme traitement de consolidation, on recommande au patient de prendre de la vitamine D₂ pendant trois autres mois.

Le 5 février 1952, le patient est revu. Il y a déjà seize mois qu'il ne prend plus de vitamine D₂. Cependant, sans arrêt, durant quatorze mois, il a pris une dose totale de 36,000,000 d'unités ou 900 milligrammes

et la tolérance a été parfaite. La guérison de la tuberculose cutané-osseuse s'est maintenue depuis la cessation de la vitamine D₂ (figure CO-4). Une radiographie osseuse ne mentionne que l'ancienne ostéite du cinquième métatarsien (figure R-2). Une radiographie pulmonaire est normale.

Donc, la guérison de cette tuberculose cutané-osseuse doit être interprétée comme imputable à la vitamine D₂, même si ce patient a reçu de la roëntgenthérapie.

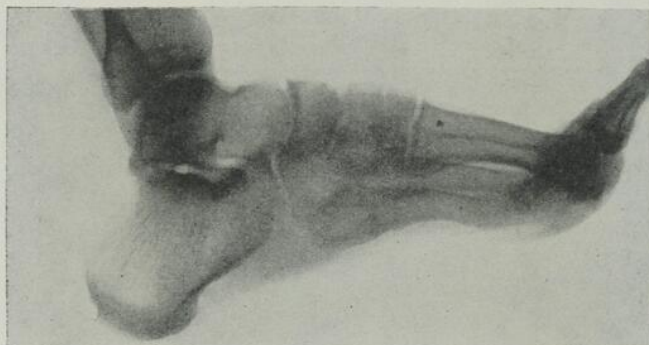


Figure R-2.

Troisième observation :

H. R., deux ans et demi, est admis à l'hôpital, le 2 mars 1948, pour de multiples ulcérations siégeant à la tête, au cou et aux membres supérieurs (figure CO-5). Ces ulcérations auraient débuté il y a six mois au membre supérieur gauche. Cet enfant ne présente aucun antécédent familial tuberculeux, mais ses parents ont une sérologie sanguine positive.

A l'examen, on voit des ulcérations anfractueuses purulentes et à bord décollés à la main gauche, à l'avant-bras droit, au cou et à la figure (figure CO-6). La lésion la plus importante consiste en un ulcère profond, d'un diamètre d'un pouce, situé à la région temporale gauche. La région sous-maxillaire est le siège d'une adénopathie volumineuse.

L'examen pulmonaire révèle une condensation pulmonaire gauche. Une radiographie subséquente montre que le poumon droit est normal et que le poumon gauche présente une opacité des deux tiers supérieurs.

Des radiographies des os longs n'indiquent aucune lésion des membres inférieurs. Les membres supérieurs, cependant, présentent les lésions suivantes : l'humérus gauche est le siège d'une réaction périostée sur le rebord interne de la diaphyse ; le troisième métacarpien de la main gauche présente un aspect *soufflé* ; le cubitus droit présente un gonflement fusiforme et un aspect *soufflé* de la moitié supérieure de la diaphyse.

Les urines sont normales. La sérologie du sérum sanguin et du liquide céphalo-rachidien est normale.



Figure CO-5.

Bien que les réactions sérologiques soient négatives, les antécédents spécifiques du patient ainsi que les lésions osseuses et cutanées suspectes nous inclinent à donner un traitement à la pénicilline. Le patient reçoit donc 2,000,000 d'unités de pénicilline. Des pansements humides au permanganate de potassium et à la pénicilline sont employés localement.

Le développement subit d'une rougeole ne nous permet pas de poursuivre les examens et l'enfant est transféré à l'Hôpital civique.

Le 16 juin 1948, il est réadmis. Une biopsie de l'ulcération temporelle gauche permet l'examen histologique des tissus et l'inoculation au cobaye. L'aspect histologique de la lésion est compatible avec une

tuberculose, mais il est beaucoup trop atypique pour que ce diagnostic puisse être affirmé sans réserve. L'autopsie du cobaye révèle qu'il s'agit d'une tuberculose de Villemin et la recherche du bacille de Koch est positive dans les ganglions inguinaux satellites.

Ces derniers examens nous permettent de dire qu'en plus d'une syphilis congénitale probable, cet enfant présente une tuberculose cutané-osseuse.

Le 26 juin 1948, on commence la vitamine D₂ en solution alcoolique à raison de 60,000 unités ou trois milligrammes deux fois par semaine.



Figure CO-6

La pénicilline est aussi administrée à raison de 20,000 unités, toutes les trois heures.

Le 7 juillet 1948, l'enfant a reçu 240,000 unités ou 6 milligrammes de vitamine D₂. De plus, durant ses deux hospitalisations il a été soumis à une cure de pénicilline de 3,000,000 unités. A son départ de l'hôpital, il semble y avoir amélioration de toutes les lésions ulcéreuses. L'écoulement purulent est beaucoup moins abondant. On recommande aux parents de l'enfant de continuer à lui donner de la vitamine D₂ à raison

de 60,000 unités deux fois par semaine pour une dose totale de 7,200,000 unités. Il doit revenir à l'hôpital dans trois mois, mais nous n'avons aucune nouvelle de lui jusqu'en février 1952.

Le 11 février 1952, la mère nous dit dans une lettre que son enfant a complètement guéri de ses plaies, six mois après son départ de l'hôpital. Ses os ont aussi repris leur aspect normal. Il ne semble pas avoir présenté aucune intolérance à la vitamine D₂. Elle termine en disant que son état de santé est maintenant excellent et que nous ne le reconnâtrons pas.

Nous pouvons donc conclure que cet enfant qui souffrait d'une tuberculose cutanéο-osseuse et de syphilis congénitale a complètement guéri par l'emploi simultané de 7,200,000 unités de vitamine D₂ et de 3,000,000 d'unités de pénicilline. Plus de trois ans après cessation de tout traitement, la guérison se maintient.

Quatrième observation :

H. P., indienne de onze ans, est admise à l'hôpital, le 14 août 1949, pour des lésions cutanées multiples. Il est impossible de préciser le début des lésions, mais elles datent vraisemblablement de plusieurs mois.

A l'examen, de larges plaies ulcérées de forme irrégulière sont présentes à la joue droite, aux faces antérieures, latérales et postérieures du cou ainsi qu'à la région supérieure du tronc (figure CO-7). Des lésions semblables à bords décollés et violacés siègent à l'aisselle gauche et au médius gauche. A l'aisselle gauche, les lésions cutanées sont accompagnées d'une adénopathie suppurée. Sa température oscille entre 99° et 100°F.

Une radiographie pulmonaire révèle des ombres hilaires gauches très accusées. Des radiographies osseuses font voir un *spina ventosa* du troisième métacarpien (figure R-3) et une destruction à peu près complète de l'os malaire droit. L'examen des urines est normal et la sérologie sanguine est négative. Une épreuve à la tuberculine (*patch test*) est positive (++) . La formule sanguine montre une anémie moyenne avec une valeur globulaire de 0,75. La leucocytose est à 10,750 avec prédominance de polynucléaires neutrophiles (75 pour cent).

L'aspect clinique des lésions cutanées ainsi que les lésions osseuses nous font porter le diagnostic de tuberculose cutané-osseuse.

Le 20 août 1949, la patiente commence à recevoir de la vitamine D₂ en solution alcoolique à raison de 300,000 unités ou 7,5 milligrammes, trois fois par semaine. Elle reçoit, de plus, un gramme par jour de dihydrostreptomycine. Localement, des pommades à la streptomycine et à l'huile de foie de morue sont appliquées.

Le 28 octobre 1949, la malade a reçu 6,000,000 d'unités ou 149 milligrammes de vitamine D₂. On lui a aussi donné 50 grammes de



Figure CO-7.

dihydrostreptomycine. Celle-ci est cependant cessée depuis quelques jours. Sa température est normale depuis quelques semaines. La tolérance du traitement est bonne et il y a amélioration des lésions cutanées. Une radiographie de l'os malaire indique un os mal délimité et une érosion osseuse sur la face externe. Les urines sont normales. L'indice de sédimentation est à 18 millimètres. L'azotémie est à 0 g 28 pour mille et la calcémie à 0 g 118 pour mille.

Le 26 janvier 1950, les lésions cutanées sont très améliorées. L'état général de la patiente est bon et la vitamine D₂ qu'elle prend maintenant

depuis cinq mois ne semble lui causer aucun trouble. Les urines sont normales. L'indice de sédimentation est à 18,5 millimètres, l'azotémie à 0 g 28 pour mille et la calcémie à 0 g 118 pour mille.

Le 27 mars 1950, la patiente a pris 18,000,000 d'unités ou 449 milligrammes de vitamine D₂. Ses lésions cutanées sont presque toutes cicatrisées, sauf celle de l'aisselle gauche. Elle ne présente aucun signe d'intolérance à la vitamine D₂. Les urines sont normales, l'indice de



Figure R-3.

sédimentation est abaissé à 11 millimètres et la calcémie à 0 g 103 pour mille.

Le 24 mai 1950, les fistules osseuses semblent taries (figure CO-8). Une radiographie de l'os malaire droit indique la présence d'une ancienne lésion destructive. La lésion est beaucoup mieux délimitée qu'au dernier examen. Une autre radiographie de la main gauche montre une amélioration considérable de la lésion du troisième métacarpien (figure R-4). Il y a soudure de la tête à la diaphyse et celle-ci a sensiblement diminué de diamètre.

Une nouvelle formule sanguine indique une amélioration de l'anémie. La valeur globulaire est de 1,07. La leucocytose est de 7,250.

Une plastie de la joue est alors pratiquée avec succès.

La seule lésion qui ne semble pas répondre au traitement est l'adénite suppurée de l'aisselle gauche. La guérison tardait à se faire, à cause de la localisation et aussi à cause de la présence de ponts d'épiderme hypertrophié qui formaient entre eux de véritables cratères suppurants.

Une greffe fut alors pratiquée sans succès.



Figure CO-8.

Le 4 novembre 1950, la patiente est considérée comme guérie de ses nombreuses lésions cutanées. La guérison de la lésion de l'aisselle gauche, particulièrement rebelle, semble avoir été obtenue par l'application locale d'une pommade contenant un distillat iodé d'huile de foie de morue. Des pansements humides avec une solution à 10 pour cent d'acide para-amino-salicylique ont aussi semblé hâter la guérison de cette lésion.

Quant aux lésions osseuses, une radiographie de l'os malaire droit présente une image radiologique normale. Les autres lésions osseuses sont pratiquement guéries ou en bonne voie de guérison.

Cette malade a pris de la vitamine D₂ durant treize mois, soit une dose totale de 34,000,000 unités ou 898 milligrammes. Elle n'a présenté aucun signe d'intolérance, bien qu'elle ait été hospitalisée durant toute cette période. Son état général est excellent et son poids a aug-

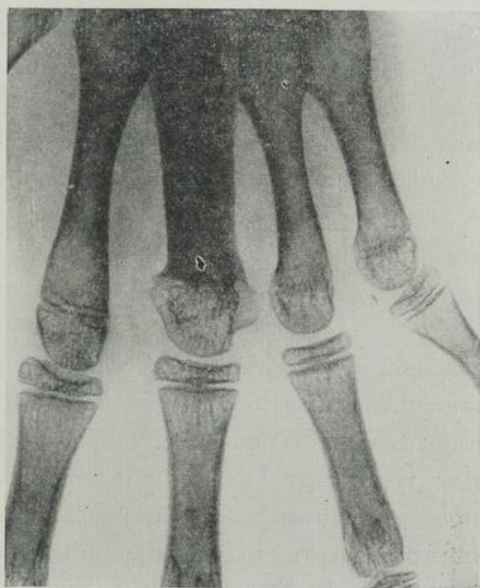


Figure R-4.

menté de vingt livres. L'indice de sédimentation est à 10,25 millimètres. Les autres épreuves de laboratoire sont normales.

Les cinquante grammes de dihydrostreptomycine que la patiente a reçus au cours des deux premiers mois ont probablement eu une influence sur la guérison, mais le traitement de base par la vitamine D₂ semble mériter le plus de crédit.

Cette patiente a obtenu une guérison complète de toutes les lésions cutanées qu'elle présentait par la vitamine D₂ en solution alcoolique. Ce traitement de treize mois à la vitamine D₂ auquel on a ajouté cin-

quante grammes de dihydrostreptomycine comme adjuvant a aussi permis d'obtenir une guérison presque complète des lésions osseuses. Des nouvelles reçues depuis permettent de dire que la guérison s'est maintenue.

Cinquième observation :

C. P., indien de quinze ans, est admis à l'hôpital, le 14 août 1949, pour de nombreuses ulcérations à bords irréguliers, décollés et violacés qui auraient débuté il y a trois ans. Ces lésions ulcéreuses siègent à la joue droite, au front, au menton et sous l'œil gauche (figure CO-9). Il y a un ectropion de la paupière supérieure droite.

De plus, l'examen fait voir des ostéo-arthrites avec ulcérations et fistules aux deux coudes, au poignet et à l'avant-bras droit. Une autre ostéo-arthrite est aussi présente au gros orteil gauche. Cette ostéo-arthrite est ulcérée et fistulisée. Enfin, l'annulaire gauche est le siège d'un *spina ventosa* et il y a une légère atrophie de l'avant-bras et de la main gauche.

L'ensemble des lésions, aussi bien cutanées qu'osseuses, donne cliniquement l'impression d'une tuberculose.

Différents examens sont pratiqués. Une biopsie d'une lésion ulcéreuse donne comme résultat : « Tissus d'inflammation chronique non spécifique que seules des épreuves biologiques pourront préciser. »

La radiographie pulmonaire fait voir une infiltration suspecte dans les deux lobes supérieurs. La recherche du bacille de Koch dans les expectorations est négative. Une épreuve à la tuberculine (*patch test*) est positive (++) . La sérologie sanguine est négative.

Une radiographie du coude droit indique une ancienne ostéite du tiers inférieur de l'humérus et du tiers supérieur du radius et du cubitus. L'articulation est détruite. Le coude gauche montre une ancienne ostéo-arthrite probablement tuberculeuse avec déformation fusiforme de l'extrémité proximale du cubitus. Il y a aussi une ostéite du tiers distal du radius. Une radiographie de la main gauche fait voir une ancienne ostéo-arthrite ayant détruit la plus grande partie de la première et de la deuxième phalange de l'annulaire. La tête du métacarpien correspondant est détruite.

Enfin, une radiographie du gros orteil gauche indique une ostéite de la première phalange avec ostéo-arthrite de l'articulation métatarso-phalangienne.

Du pus provenant de la fistule du poignet est prélevé pour culture sur milieu de Lœwenstein et inoculation au cobaye. Le milieu de Lœwenstein est demeuré stérile, mais, quatre mois plus tard, l'autopsie du cobaye met en évidence une tuberculose des ganglions, de la rate, du poumon et du foie. Une culture sur milieu de Lœwenstein des organes tuberculés du cobaye est faite. Cette culture s'avérera, par la suite,

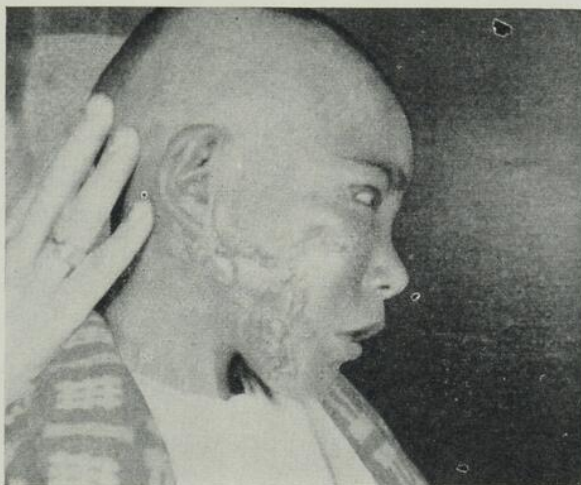


Figure CO-9.

très lente et peu vivace, ce qui rendra impossible le repiquage et l'identification du bacille de Koch en cause.

Le 20 août 1949, on commence la vitamine D₂ en solution alcoolique à raison de 300,000 unités ou 7,5 milligrammes, trois fois par semaine. Il reçoit aussi un gramme de dihydrostreptomycine par jour.

Le 20 novembre 1949, le patient a reçu 8,100,000 unités ou 202 milligrammes de vitamine D₂. Durant les premiers jours, on lui a aussi donné cinquante grammes de dihydrostreptomycine. Les lésions cutanées sont très améliorées et la thérapeutique a été bien tolérée. Le poids du malade a augmenté de douze livres. Des radiographies osseuses

et articulaires donnent un aspect radiologique identique, sauf une amélioration de l'ostéo-arthrite de l'articulation métatarso-phalangienne du premier orteil. La radiographie pulmonaire s'est beaucoup améliorée, car, bien que les hiles soient chargés, l'infiltration suspecte des deux lobes supérieurs est disparue.

Au début de novembre, l'annulaire gauche et une partie du métacarpien correspondant sont enlevés. Après de multiples et patientes recherches, le laboratoire met en évidence quelques rares bacilles de Koch. L'examen histo-pathologique du doigt enlevé fait porter un diagnostic de tuberculose.

Les urines sont normales. L'indice de sédimentation est à 6,25 millimètres, l'azotémie à 0 g 25 pour mille, le calcium à 0 g 107 pour mille.

La vitamine D₂ est continuée.

Le 20 février 1950, les lésions cutanées sont cliniquement guéries (figure CO-10). Le patient tolère très bien la vitamine D₂. L'indice de sédimentation est à 20,5 millimètres. Cette augmentation peut être expliquée par une forte grippe qui dure depuis quelques jours. Les urines sont normales. L'azotémie est à 0 g 23 pour mille et la calcémie à 0 g 112 pour mille.

Le 26 avril 1950, le patient a reçu 17,700,000 unités ou 442 milligrammes de vitamine D₂. L'état général du patient est excellent et son poids a augmenté de vingt-sept livres depuis son admission, il y a maintenant sept mois. Des radiographies osseuses des régions atteintes indiquent une amélioration marquée des images radiologiques. La radiographie pulmonaire fait voir une accentuation discrète des ombres hilaires, mais toutes les autres lésions sont en voie de disparition. Les urines sont normales. L'indice de sédimentation est à 19,5 millimètres, l'azotémie à 0 g 29 pour mille et la calcémie à 0 g 21 pour mille.

Le 28 novembre 1950, la guérison des lésions cutanées se maintient. Une radiographie du poignet droit indique une légère décalcification uniforme de tous les os du carpe. L'extrémité inférieure du cubitus est normale et l'extrémité inférieure du radius présente le même aspect radiologique qu'au dernier examen. L'indice de sédimentation est à 6 millimètres, l'azotémie à 0 g 29 pour mille et la calcémie à 0.097 pour mille. La vitamine D₂ est cessée depuis trois semaines, à cause d'une inter-

vention chirurgicale faite en vue de corriger l'ectropion de la paupière inférieure droite.

Le 7 mars 1951, le patient quitte l'hôpital après dix-huit mois d'hospitalisation. Il a reçu 41,700,000 unités ou 1,042 milligrammes de vitamine D₂.

A son arrivée et pendant cinquante jours, il a aussi reçu de la dihydrostreptomycine à raison de 0 g 50, deux fois par jour.

Il n'a présenté aucun trouble quelconque pouvant être attribué à la vitamine D₂. Il conserve un bon appétit et il a engraisé de trente-sept



Figure CO-10.

livres. Ses lésions cutanées étaient guéries, six mois après le début du traitement, et le sont demeurées. Les multiples lésions osseuses et articulaires sont, aujourd'hui, presque complètement guéries ou en voie de guérison. Des lésions pulmonaires suspectes sont disparues graduellement.

Nous pouvons conclure que ce cas grave de tuberculose cutanéosseuse a obtenu une guérison imputable, en grande partie, à la vitamine D₂. La dihydrostreptomycine, qu'il n'a reçue que durant cinquante jours, a eu sûrement aussi une action bienfaisante. La tolérance parfaite de la vitamine D₂, à une dose totale de plus de quarante millions d'unités,

et cela, le patient étant hospitalisé, doit être soulignée. Les urines et l'azotémie sont demeurées normales. La calcémie s'est élevée à 0 g 118 pour mille, mais est revenue à un chiffre normal, par la suite. Quant à l'indice de sédimentation de 18 millimètres, au début, il n'était que de 6 millimètres, à la fin du traitement.

Des renseignements obtenus sur ce patient permettent de croire que la guérison se maintient.

Sixième observation :

J.-C. L., indien de neuf ans, est admis à l'hôpital, le 31 août 1951, pour deux ulcérations sur le côté droit du visage.

L'une de ces ulcérations, située sur la joue droite, est de la grandeur d'un vingt-cinq sous. Elle a des bords irréguliers, décollés et une base rougeâtre qui laisse sourdre une certaine quantité de pus épais jaunâtre.

L'autre ulcération est située au niveau de la branche montante droite du maxillaire inférieur. Cette lésion est plus petite que la précédente, mais plus profonde. Elle a l'aspect d'une fistule avec un fond rougeâtre et bourgeonnant. L'écoulement purulent est important.

Ces deux ulcérations sont entourées d'un petit halo rouge-bleu.

Une biopsie pratiquée en bordure de chaque lésion donne le rapport suivant :

a) Biopsie de la joue : « Fragment de peau présentant une atrophie modérée de l'épiderme et un infiltrat inflammatoire intense du derme en prédominance lympho-plasmocytaire avec quelques polynucléaires et, sur un endroit, en petit amas de cellules épithélioïdes. »

b) Biopsie du cou : « Fragment de peau présentant une petite ulcération comblée par un tissu de granulation banal et un infiltrat inflammatoire intense du derme avec quelques structures folliculaires de type tuberculeux et quelques plages fibrino-caséuses. »

Une radiographie pulmonaire fait voir une opacité d'aspect ganglionnaire dans la région hilare avec exagération de la trame vasculo-bronchique.

Une radiographie du mandibule droit montre une ostéite de l'angle maxillaire et de la branche montante (figure R-5).

Les urines sont normales ainsi que la sérologie sanguine. L'indice de sédimentation est à 43,5 millimètres. L'azotémie est de 0 g 39 pour mille. La calcémie donne un chiffre de 0 g 102 pour mille et la calciurie, 0 g 059 pour mille.

L'aspect clinique des lésions, l'histo-pathologie et les examens radiologiques étaient suffisamment démonstratifs pour poser le diagnostic de tuberculose cutanéο-osseuse.

Le 4 septembre 1951, on commence la vitamine D₂ en solution alcoolique selon la méthode de Charpy. Le patient reçoit aussi six grammes d'acide para-amino-salicylique par jour.



Figure R-5.

Le 4 octobre 1951, le malade a reçu 5,400,000 unités ou 135 milligrammes de vitamine D₂. De plus, il a pris 180 grammes de P.A.S. La tolérance est parfaite. L'amélioration de l'ulcération de la joue droite s'est manifestée par une diminution de plus de moitié de l'ulcération. L'écoulement purulent est presque inexistant.

A ce moment, on ajoute comme traitement local une pommade contenant 25 pour cent d'acide para-amino-salicylique. La calcémie est de 0 g 189 pour mille et la calciurie de 0 g 054 pour mille.

Le 4 novembre 1951, l'ulcération de la joue droite est comblée et considérée comme cliniquement guérie. Bien qu'il y ait amélioration importante de la lésion du cou, cette lésion est encore ulcérée et suintante. Le patient semble avoir bénéficié de la pommade au P.A.S. qui est appliquée depuis un mois sur les deux lésions.

Le 10 décembre 1951, le patient a reçu 10,800,000 unités ou 270 milligrammes de vitamine D₂. Il a aussi pris 580 grammes de P.A.S. Le traitement local avec la pommade au P.A.S. a été continué. La lésion de la joue droite demeure guérie. L'ulcération du cou droit s'est



Figure CO-11.

améliorée et seul un léger suintement persiste (figure CO-11). Le traitement est bien toléré. L'indice de sédimentation s'est abaissé à 9,75 millimètres. L'azotémie est à 0 g 28 pour mille, la calcémie à 0 g 099 pour mille et la calciurie 0 g 033 pour mille.

Le traitement est continué.

Le 12 février 1952, l'état général du patient est excellent. Une radiographie montre qu'il y a une légère amélioration de l'aspect radiologique de l'ostéite de l'angle maxillaire et de la branche montante du mandibule droit. Cependant, devant la persistance de ces lésions radiologiques et du suintement de la lésion du cou droit, l'acide para-

amino-salicylique est cessé et remplacé par la dihydrostreptomycine. La sédimentation globulaire est à 5,5 millimètres et l'azotémie est à 0 g 30 pour mille. Le traitement est poursuivi avec l'association de la vitamine D₂ et de la dihydrostreptomycine.

Le 10 mars 1952, le patient est sous traitement depuis un peu plus de sept mois. Les lésions cutanées sont guéries et les lésions osseuses sont améliorées. Il a reçu 16,800,000 unités ou 420 milligrammes de vitamine D₂ associée à 940 grammes d'acide para-amino-salicylique. Une pommade à 25 pour cent de P.A.S. a été employée localement. La tolérance a été parfaite. L'indice de sédimentation est à 6,75 millimètres l'azotémie à 0 g 38 pour mille et la calcémie, à 0 g 113 pour mille. Une radiographie osseuse indique une légère amélioration de l'ostéite. Une radiographie pulmonaire montre une amélioration de l'image hilare et ganglionnaire.

La dihydrostreptomycine, associée seulement depuis trois semaines à la vitamine D₂, semble avoir une réaction favorable.

Ce patient a obtenu une guérison de l'ulcération de la joue droite en moins de deux mois. Cette guérison, plus rapide que dans les autres observations, semble devoir être attribuée à l'association d'acide para-amino-salicylique à la vitamine D₂. L'application locale d'une pommade, à 25 pour cent de P.A.S. semble avoir contribué à ce résultat rapide. Quant à l'ostéite et à l'ulcération du mandibule droit, il y a amélioration de l'image radiologique et l'ulcération est pratiquement guérie. Depuis deux semaines, cette lésion est tarie. Il y a aussi amélioration de l'image radiologique pulmonaire. La tolérance du traitement a été parfaite. L'indice de sédimentation qui donnait un chiffre de 43,5, à l'entrée du patient, n'est plus que de 6,75 millimètres.

TUBERCULIDES, DERMATOSES DONT L'ÉTIOLOGIE TUBERCULEUSE EST DISCUTÉE ET VITAMINE D₂

Ce groupe comprend quatorze sujets. Tous furent traités uniquement par la vitamine D₂ en solution alcoolique. Celle-ci fut donnée à raison de quinze milligrammes ou 600,000 unités, deux fois par semaine, pour les trois premières semaines et, ensuite, quinze milligrammes ou 600,000 unités par semaine.

Trois malades souffraient de tuberculides papulo-nécrotiques, trois autres d'érythème noueux, l'un de sarcoïdose et sept de lupus érythémateux chronique (tableau 4).

TABLEAU 4

Troisième groupe. Tuberculides, dermatoses dont l'étiologie tuberculeuse est discutée et vitamine D₂

VARIÉTÉS	NOMBRE DE CAS	DURÉE DU TRAITEMENT (en mois)	RÉSULTATS		
			Excellents	Bons	Nuls
Tuberculides papulo-nécrotiques	3	2	2		1
Érythème noueux	3	1	3		
Sarcoïdose	1	1			1
Lupus érythémateux chronique (forme discoïde)	7	2	1	1	1

Les résultats furent excellents dans deux cas de tuberculides papulo-nécrotiques et nuls dans l'autre. L'amélioration se manifeste au cours des trois premières semaines de traitement par l'absence de nouvelles lésions et la cicatrisation partielle des tuberculides. Après deux mois de traitement, il ne subsistait que des cicatrices. Chez l'autre patiente, résistante à la vitamine D₂, de nouvelles lésions continuèrent à apparaître comme par le passé. Une période d'observation de quelques mois permet de dire que la guérison s'est maintenue chez les deux premières patientes.

Bien que la majorité des auteurs soient d'avis que la vitamine D₂ a une influence peu favorable sur les tuberculides papulo-nécrotiques, quelques-uns rapportent des résultats similaires à ceux-ci.

La vitamine D₂ permet d'obtenir une guérison rapide chez trois patientes souffrant d'érythème noueux. L'une d'entre elles, qui présentait une forme chronique et récidivante, vit ses nouures disparaître en moins d'un mois. L'association de la vitamine C à la vitamine D₂, telle que recommandée par Thiers, fut employée dans un cas d'érythème noueux, mais ne donna pas un résultat supérieur à la vitamine D₂ seule.

Comi et Doni (72) ont déjà rapporté des guérisons rapides d'érythème noueux, grâce à la vitamine D₂.

La patiente, qui souffrait de sarcoïdose, reçut de la vitamine D₂ durant un mois. Celle-ci fut discontinuée à cause de l'apparition de troubles gastriques. En effet, trois semaines après le début de la thérapeutique, un état grave d'inappétence accompagné de nausées se développa. Comme ces troubles augmentaient et que les sarcoïdes ne régresaient pas, la vitamine D₂ fut cessée.

Ce cas unique de sarcoïdose ne nous permet pas de juger de l'efficacité de la vitamine D₂. La valeur thérapeutique d'un médicament est très difficile à apprécier dans la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann, car la guérison est, la plupart du temps, spontanée. Plusieurs auteurs déjà mentionnés, parmi lesquels Lomhold, ont rapporté que la sarcoïdose est influencée très favorablement par la vitamine D₂. D'autre part, Nelson, après comparaison de ses résultats chez huit patients traités par la vitamine D₂ et huit autres non traités, conclut que la vitamine D₂ n'a aucune valeur dans le traitement de la sarcoïdose.

Les résultats obtenus chez sept patients souffrant de lupus érythémateux chronique, forme discoïde, sont peu encourageants. En effet, cinq d'entre eux ne bénéficièrent aucunement de la thérapeutique. Chez un autre, l'arrêt de progression des lésions permettait de conclure à une certaine valeur de la vitamine D₂.

Une autre patiente, qui présentait des lésions cliniques de lupus érythémateux, vit disparaître ses lésions après huit mois de traitement. Comme ce résultat excellent était unique dans notre série, et comme le diagnostic clinique n'avait pas été contrôlé par un examen histologique, nous doutons qu'il s'agisse réellement d'un lupus érythémateux.

D'après notre expérience personnelle et celle de presque tous les dermatologistes, la vitamine D₂ ne semble pas avoir de valeur thérapeutique dans le traitement du lupus érythémateux chronique. Selon certains, cette inefficacité de la vitamine D₂ serait un nouvel argument en faveur de l'étiologie non tuberculeuse de cette affection.

Ce groupe de patients traités par la vitamine D₂ démontre la réelle valeur de cette thérapeutique dans l'érythème noueux et dans un certain nombre de cas de tuberculides papulo-nécrotiques. (A suivre.)

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

MÉDECINS D'AUTREFOIS *

par

M^{SR} Félix-Antoine SAVARD, p.d.

Doyen de la Faculté des lettres de l'université Laval

Mes premiers mots doivent être de remerciement et de félicitation. J'entends dire que vous formez un groupe sérieux et inquiet. Ce cercle d'étude, à l'intérieur d'une discipline aussi chargée que la vôtre, signifie bien, en effet, la haute qualité de vos préoccupations. Vous avez compris que vos professeurs, que vos cours et manuels ne pouvaient répondre à toutes les questions que pose l'avenir de votre science et de votre art ; et vous voulez faire votre point à la lumière des principes les plus sûrs d'une profession qui fut toujours, chez nous, profondément spiritualiste et particulièrement honorée. Je vous en fais mes compliments.

Il est souhaitable que tous les étudiants de nos diverses disciplines vous imitent. C'est ainsi que nous aurions, bientôt, ralliant le meilleur de toutes nos Facultés, un grand cercle d'étude où chacun, quittant le langage de sa technique particulière, s'efforcerait de parler, à d'autres

* Causerie prononcée devant le Cercle Michel-Sarrazin des étudiants en médecine de l'université Laval, en avril 1952.

hommes, cette vieille langue fraternelle qui, jadis perdue dans une entreprise d'orgueil, fut restaurée et réapprise par le Christ à la communauté humaine.

Comme si vous vouliez hâter la réalisation d'un projet si désirable, vous invitez un doyen des lettres à vous parler. Je ne vous cache pas que ma première réaction a été de crainte : quoi dire à de futurs médecins ? et comment le dire ? Oui, comment un profane peut-il se sentir pleinement à l'aise au milieu de vous dès qu'il ne vous entretient plus de ses maux ? Mais j'ai vite compris que c'était le prêtre d'abord que vous appeliez en témoignage. En effet, il y a toujours eu, au Canada français, entre le sacerdoce et la médecine de très étroites et cordiales relations. Depuis longtemps, il est reconnu, chez nous, que ces deux nobles professions sont complémentaires. C'est donc le vieux curé que vous voulez entendre, celui qui, ayant vécu parmi le peuple, a essayé de le comprendre et l'a profondément aimé.

Aussi, vous parlerai-je, entremêlant souvenirs, idées et conseils, tout comme, autrefois, je le faisais aux amis très chers avec lesquels, pour une once de médecine, j'échangeais un propos d'expérience sacerdotale.

Et d'abord, certaines conversations que j'ai eues avec quelques-uns des vôtres et non des moindres m'ont permis d'établir un diagnostic d'inquiétude. Chez vous comme chez bien d'autres, d'ailleurs, pour peu qu'il soit observateur et consciencieux, quel est l'homme qui ne serait pas inquiet, par le temps qui court ? Cette inquiétude est un vieux mal de l'humanité, sans doute, mais que notre civilisation a comme irrité. C'est ainsi que, du côté des lettres, plus que jamais nous sommes inquiets de l'avenir des lettres. D'une part, chez le lecteur, c'est un dangereux affaiblissement du sens moral ; de l'autre, chez un nombre toujours croissant d'écrivains, c'est la négation pratique de toute responsabilité. On veut écrire n'importe quoi, pourvu que cela paie et fasse gloriole. Le culte des monstres se développe. Après avoir décrété « la mort de Dieu », c'est la nature maintenant qu'on s'acharne à détruire. Certaines œuvres, avec leurs cercles fermés de haine et de perversion, ressemblent à des miniatures de l'enfer. Oui, comment n'être pas anxieux dès qu'on pense à l'avenir de tant de jeunes fascinés

par tant de mauvais maîtres sans pitié, ni conscience? Comme on voudrait prémunir notre jeunesse! et comme on voudrait armer invinciblement notre critique, et former des écrivains capables de s'imposer par la qualité de leur art, la noblesse de leur inspiration et la sûreté de leur doctrine!

L'une des premières causes de votre inquiétude à vous, futurs médecins, on la trouve, je crois, dans l'objet lui-même de vos études. Certes, il faut se réjouir des progrès de votre science. Dans des milliers de laboratoire, des équipes de chercheurs sont penchées sur la biologie. Que de découvertes, que d'appareils, que de remèdes! Mais qui exigeraient tout de même sept têtes et autant de vies pour qu'on les puisse rassembler en une sorte d'unité organique. Notre corps se compliquant de plus en plus, la spécialisation est née de ce nombre sans cesse accru de nos mystères intérieurs. Tout se passe, en certains cantons de votre médecine, comme si l'homme n'était rien d'autre, ici que poumons ou foie, et là, que nerfs ou cœurs. Mais une aussi vaste analyse exigerait un aussi vaste esprit de synthèse. Or, où trouver le temps de connaître tant et tant de nouveautés? Mais à supposer qu'il vous soit possible de les absorber toutes, comment réduire tant et tant de nombres à ce nombre d'or central et mystérieux qui symbolisait, pour les Anciens, la clef de l'harmonie ou de l'équilibre vital? Vous admettez aujourd'hui qu'il faut diviser pour savoir, mais votre angoisse est de penser que, demain, toute votre science aura pour but précis de combattre cette division ou multiplicité qui s'appelle la mort.

Mais ce n'est là qu'une partie et la moins grave de vos inquiétudes.

Le matérialisme nous pénètre de plus en plus. Il est comme la gangrène de notre civilisation moderne. Oserai-je dire qu'il agit ici, à certains égards, plus pernicieusement qu'en d'autres pays dont il est regardé comme le mal endémique? En Russie, par exemple, il s'est déclaré si violent et si grossier qu'il provoque, nous dit-on, des réactions spirituelles de plus en plus nombreuses encore que forcément secrètes. Chez nous, le matérialisme se montre civil, agréable et sournois; en sorte qu'il n'effarouche sérieusement que fort peu de nos concitoyens. Combien ne vivent que pour les biens matériels de ce monde, quitte à les dédaigner dans une certaine région de leur conscience. Spiritualistes

en principe, ils sont matérialistes en fait. Cette cohabitation est assez fréquente ; et bien loin d'exciter la crainte et le mépris, elle reçoit, hélas ! souvent, nos compliments et nos suffrages.

Chaque profession comporte ses dangers spécifiques. Le médecin matérialiste, je veux dire celui qui soigne d'abord ses honoraires, et, dans le nombre de ses clients, voit, au lieu de responsabilités qui s'accroissent, des revenus qui s'ajoutent, ce médecin, dis-je, est encore, Dieu merci, un monstre exceptionnel chez nous. Vous me permettrez, néanmoins, de signaler certains dangers qui vous menacent.

Vous êtes, messieurs, des gens dont on ne peut se passer à certaines heures. Et quelles heures ! Exactement celles où l'homme exige de vous, coûte que coûte, un sursis à sa mort. Quelle proie facile il devient alors à la cupidité ! La pharmaceutique le sait bien. Elle auréole certains remèdes d'un prestige vital ; elle les annonce comme des panacées, elle les marque d'un prix de conséquence, sachant bien que le patient est prêt à payer toute la rançon.

Dieu me garde d'exagérer ! Le dévouement est encore la loi sacrée de notre corps médical. Il est de règle dans nos campagnes. Il prend, dans nos villes, une forme particulière. Les consultations, les cliniques, la chirurgie, les longues files de malades, les longues heures d'office, une vie comme en vase clos et dans une continuelle atmosphère de morbidité, tout cela compose un tableau en regard duquel la médecine rurale, aérée, espacée, apparaît assez belle.

Il est incontestable, néanmoins, que le matérialisme ambiant favorise, même dans l'exercice des plus nobles ministères, d'innombrables appétits ; et qu'une plainte de plus en plus sérieuse et générale s'élève contre nous, professionnels. Les services indispensables qu'exigent la vie, la maladie et la mort composent aujourd'hui un ensemble si dispendieux qu'il offusque cette notion de confiance qui est à la base même de notre autorité ! Notre cherté (permettez-moi ce mot) se pratiquant au détriment du bien commun, elle prépare la voie aux plus détestables socialismes. Il est fatal, en effet, que ce que le peuple ne peut plus payer, il demande à l'État de le faire pour lui. Et c'est ainsi qu'un jour, comme en d'autres pays, il réclamera la socialisation de la médecine. Dieu vous garde de cette triste déchéance ! Elle ferait de vous les

serviteurs obligés et débordés d'une quantité innombrable de faux malades ; elle condamnerait les vrais, les sérieux, les urgents à entrer dans l'interminable série des enquêtes et des formules. Ce qu'on peut prévoir, dans ce système, c'est, substituée au dialogue direct, émouvant, secret, d'homme à homme, de blessé à Samaritain, l'ingérence autoritaire de l'État, avec tout ce que cette ingérence comporte, selon les régimes, d'indiscret, de lent et de paperassier ; c'est le malade et son médecin sur la place publique ; c'est l'immatriculation du secret et l'enrégimentation de la pitié, de la science et de l'art ; c'est le fonctionnarisme, au sens péjoratif du terme, détruisant cette responsabilité personnelle qui grandit l'homme, le protège et constitue, chez nous, l'honneur et la sauvegarde de votre profession.

Mais ces dangers que je viens d'exposer et qui sont l'objet de vos inquiétudes, c'est contre eux que vous voulez vous prémunir.

Or, je vous invite à vous tourner vers le passé. Il comporte des misères, des ignorances et des excès. En tout cas, il est facile de l'accuser, lui qui n'est plus ici pour se défendre. Mais nous sommes nés de lui. Il est dans notre sang, dans nos os. Ne le répudions pas. C'est un moyen trop facile de l'ignorer.

Ce que, surtout, il faut aller chercher dans le passé, c'est ce qui ne passera jamais : les principes immortels et les faits exemplaires.

Le passé médical de notre pays est assez obscur, je crois. La médecine, telle que nous la connaissons aujourd'hui n'est pas de si vieille date. Il y a 100, 200, 300 ans, elle était plutôt rudimentaire. Les enfants naissaient, cependant, qui, entre les mains d'une vraie sage-femme, qui, entre les doigts ou les ongles de ce que nous appelons, en Charlevoix, une graffigneuse. Tout un ensemble de traditions thérapeutiques, vieilles comme l'humanité, fleurissait ou sévissait. Il comportait, cependant, mêlés à des moyens de fortune, à des prophylaxies de blanchisseuses, à des recettes naïves et même à des superstitions, quelques grains de sagesse, et surtout, beaucoup d'amour, de compassion, de confiance dans la nature et en Dieu.

Mais quittant ces âges héroïques où la vie pullulait tout de même, chez nous, par les berceaux, où elle éclatait de vigueur physique et

d'endurance, c'est un passé plus récent que je veux proposer à votre édification. Vous y verrez, placée dans son cadre, la figure du médecin de campagne, celui du moins que j'ai connu dans quelques-uns de ses types les plus admirables.

Chicoutimi, au temps de mon enfance, n'était encore qu'une très modeste ville provinciale et fermée. Son seul lien avec le reste du monde était, l'été, le bateau, et, durant les mauvaises saisons, le chemin de fer ; mais ce dernier, si lent et si casuel que le fait de venir à Québec constituait une sorte d'expédition qu'on n'affrontait que pour des raisons majeures. Il m'est resté, au chapitre de ces voyages, le souvenir de celui que dévots et dévotes faisaient à la bonne sainte Anne, en septembre de chaque année. Au retour, les femmes passaient, munies de grâces, sans doute, mais aussi d'au moins un panier de raisins. Ce panier rituel était le signe le plus incontestable qu'on revenait de Beaupré. Et moi, naïf et gourmand, je me représentais alors Québec et ses environs comme une sorte de désirable terre de Chanaan, où, sur les coteaux, poussaient, à foison, les miracles avec la vigne.

A Chicoutimi donc, au temps de mon élevage, il y avait des gens de métiers, des bourgeois, des commerçants, des avocats et des médecins. Les grands événements, tout de même, y étaient rares. Ceux dont on parlait le plus s'appelaient : les fêtes du séminaire, les Quarante-Heures de la cathédrale et, à l'Hôtel-Dieu, le banquet des pauvres qui ne manquait jamais de faire quelques victimes.

Le sport y était en honneur ; mais le sport à la mode antique et qu'eût aimé Pindare. C'était l'époque du tout-pour-la-gloire ; et les jeunes admiraient et se partageaient les athlètes. A honneur aussi tenait-on de se quereller haut et dur en politique.

Mais ce que Chicoutimi voyait aussi passer, c'étaient les plus superbes hommes que j'ai rencontrés. L'époque héroïque touchait à son terme. Dieu ! les fiers coureurs de bois que le petit bateau de Sainte-Anne nous déversait à la fin des draves ! Je les revois, coiffés de larges sombreros, fanfreluchés, haut-montés, parfumés, parés de foulards volants et de chemises ardentes, rissolés par le soleil, brillants, chicaniers, assoiffés d'alcool, affamés de bonbons et de pâtisseries et de toute chose que pouvait leur offrir la civilisation d'alors pour leur faire oublier les

longues réclusions de l'hiver. Oui, je les revois encore ; ils sont entrés dans la substance de Menaud, et je les salue.

Je vivais, en ce temps-là, dans l'ambiance de la médecine. Un cousin exerçait cette profession. En outre, j'allais assez souvent, avec ma famille, veiller chez celui qu'on appelait le bon docteur Riverin. Il était le type accompli du médecin de campagne. Fils de paysan, robuste et jovial, il s'était donné sans réserve ni préférences à ses clients riches ou pauvres et sans autre but que de faire vivre ses malades et sa famille.

Il avait d'épaisses et larges mains de laboureur, mains qui, trop lourdes, se fussent mal prêtées, sans doute, aux fines et déliées manipulations de la chirurgie. Et d'ailleurs, cet art-là était encore fort loin des savantes interventions qu'il pratique aujourd'hui. Le souvenir chirurgical qui m'est resté est celui d'une chaise assez inconfortable et de certaines extractions de dents où une pauvre petite tête épeurée, saisie par des mains impitoyables, puis plongée dans les tréfonds de la douleur, apercevait enfin au bout de sa remontée, à travers les larmes, le trophée sanguinolent. Mais laissons-là ces impressions un peu trop enfantines.

A cette époque, les chemins de Chicoutimi étaient ce qu'il plaisait à la pluie, à la neige, à la boue de les faire ; en sorte qu'au printemps et à l'automne, ils devenaient plutôt navigables que carrossables, et que ce qu'on appelait les communications était exactement ce qui empêchait de communiquer. On avait alors le culte des chevaux. Mon médecin avait son écurie que, chaussé de sabots de bois, il entretenait lui-même. Il gardait donc des bêtes dont il était justement fier. Nous le voyions souvent passer, bride abattue, sur une sorte de char antique à deux roues. Les gens sérieux se demandaient alors pour quel cas si pressé ; nous autres, les gamins, nous nous amusions à voir notre docteur cabrioler sur les ressorts de son tapecul, au milieu d'un nuage de poussière ou de deux larges ailes de boue. Et sans doute qu'il passait aussi la nuit, par toutes les nuits, les plus noires, les plus froides, les plus solitaires, chargé d'inquiétudes, alourdi de fatigues, le bon chevalier de la compassion !

Nous allions, de temps à autre, chez lui, jouer aux cartes, au trut qui était, pour lors, le jeu en vogue. Et presque chaque fois, au beau

milieu vivant et agréable d'une partie, une sonnette — porte ou téléphone — sonnait. Notre hôte se levait aussitôt sans maugréer, allait répondre, revenait pour nous dire : « Je pars pour le 4^e, le 5^e ou 6^e de Sainte-Anne, ou pour l'Anse-aux-foins, ou pour le Poste-des-Bœufs ou pour le Grand-Brûlé de Laterrière . . . » Puis, bonsoir ! il disparaissait. Nous retournions chez nous vers les dix heures ; cependant que le médecin galopait, galopait dans un pays sans chemin, ni chemine et par tous les temps de chien et jusqu'au dernier pauvre des dernières concessions.

Et là, j'imagine, ce n'était ni la détente, ni le repos ; mais, dans une ambiance de nervosité, d'anxiété, d'affolement général, c'étaient les longues patiences et ce que l'Évangile appelle l'*upomènè* c'est-à-dire l'attente humble, la soumission de soi-même aux exigences de la vie. Il fallait aussi manger . . . mais quoi ? dormir un peu tout de même . . . mais où ? tandis que, lentement, imperturbablement, mûrissait le fruit de la femme.

Et que de fois aussi, se présentaient les cas les plus imprévus, les complications les plus inextricables, les situations les plus tragiques, en face desquelles le médecin eût voulu appeler à l'aide. Mais après de longs et vains efforts, souvent il devait revenir chez lui, poursuivi comme une bête coupable par les reproches secrets, et par les calomnies même de toute une famille affolée par la mort.

Dans ce tableau de ministère au long cours, j'ai oublié le Saguenay. Ses deux rives n'étaient point alors reliées par le pont actuel, laid autant qu'utile. A l'automne et au printemps, le Saguenay devenait vedette. On disait : « Le Saguenay est pris » ; ou bien : « Le Saguenay va partir . . . le Saguenay est parti ». Et tout le monde comprenait le sens humain de ce langage. Mais les bébés imminents de Saint-Honoré, de Sainte-Anne et de Saint-Fulgence n'attendaient pas, eux, que la glace fût solide et sûre ou que l'eau devînt libre. La vie criait au secours ; et le médecin devait accourir, c'est-à-dire risquer le passage sur un pont fragile, miné par le soleil et les pluies du printemps.

Ce dont j'ai bon souvenir, c'est qu'une clameur se faisait entendre, parfois. Alors, les hommes couraient à la rivière avec des cordages. Puis, on apprenait qu'un tel avait disparu, corps et voiture, et aussi que

le bon docteur Riverin avait perdu son cheval et failli se noyer lui-même. Mais le lendemain, il était prêt à affronter les mêmes dangers pour répondre à l'appel d'un autre pauvre en détresse. « Je n'ai jamais autant prié que cette nuit », disait-il, au retour d'une de ces périlleuses traverses. Prière du médecin ! On raconte en effet de lui qu'à quelque heure qu'il rentrât, il n'oubliait jamais de se mettre à genoux au pied de son lit pour réciter son chapelet. Et souvent le sommeil le prenait là dans son accablement ; et l'appel d'autres malades le réveillait là aussi.

Il est mort, pauvre comme ceux qu'il avait aimés et servis. Le peuple l'a pleuré. Sa mémoire vit encore. Puisse-t-elle vous être un exemple, chers étudiants !

Je veux rendre maintenant un bref et affectueux témoignage à un autre médecin de campagne, le cher et noble Henri Lacourcière.

Cet homme de bien m'avait, durant ses dernières années, tout particulièrement accueilli et reçu comme l'un de ses fils. C'est à la Maison du Fargy surtout, où la Beauce vivait en son cœur et souvenir, que j'eus le privilège de le connaître. Et je fus vite séduit par la noblesse et l'aménité de ce vieillard, comparable, parmi les siens qu'il édifiait et protégeait de ses exemples et conseils, à ces chênes du Domaine nicolétain où il était né.

Des arbres et des eaux de la terre natale, il avait, en effet, la force et le calme. Il me fut facile de deviner, tant le soir de son règne était doux et paisible, que la vie toute entière de mon cher ami avait été belle. Aussi, ne fus-je point étonné d'apprendre que le docteur Lacourcière était l'un de ces médecins de chez nous qui élèvent leur profession à la hauteur d'un sacerdoce. Il avait choisi d'être médecin de campagne en un temps où il était héroïque de l'être. C'est du sommet des collines de Saint-Victor qu'il a rayonné, infatigable, exact et compatissant, esclave jamais lassé des misères humaines, héros de la boue et des voyages sans fin ni confort, samaritain solitaire entraîné non par l'appât d'un gain qu'il méprisait, mais par le seul penchant de sa nature secourable et par le seul respect de son devoir, sur toutes les routes les plus pénibles, les plus désolées par la souffrance, le froid, la nuit et la mort.

Humble vie ! mais vie glorieuse que la sienne toute sacrifiée au service de la vie des autres et au soulagement de la douleur !

Le docteur Lacourcière pensait que le médecin doit à sa profession de ne plus s'appartenir. Il avait, tout jeune, accepté d'être celui de qui le peuple exige avec égoïsme la guérison, le soulagement et jusqu'au miracle ; à qui le peuple ne permet que brièvement le sommeil, ne pardonne ni la fatigue, ni le doute en face des problèmes physiologiques les plus obscurs. Il endura, tout le long de sa généreuse carrière, d'être celui qu'on accuse plus qu'on ne remercie, celui qui doit se passionner pour la vie des autres parfois contre le vivant lui-même, et lutter tout autant contre les malades que contre les maux.

Bref, Henri Lacourcière était de ces hommes qui ennoblissent la profession qu'ils exercent. Il rendit la sienne grande aux yeux du peuple par la science et le dévouement avec lesquels il s'appliqua à guérir les corps, il la rendit sainte par la bonté, par la charité avec laquelle il voulut dispenser aux âmes les paroles qui donnent un sens chrétien à la vie.

Personne ne lui reprochera d'avoir pressuré l'indigent, proportionné son zèle à ses honoraires. Soutenu dans sa vieillesse par l'amour d'une femme admirable et par la seule et inépuisable fortune de l'affection et de la reconnaissance de ses enfants, il est mort pauvre comme ceux qu'il a aimés et servis.

Que de médecins exemplaires je pourrais, je devrais encore nommer ici ! Un docteur Jules DesRochers, par exemple, qui, 40 années durant, sans se refuser à aucun appel, courut les chantiers de Saint-Raymond ; un docteur Dominique Gauthier, de Shippagan, qui exposa sa vie, je ne sais combien de fois, en traversant l'hiver, aux Iles. Mais que d'autres encore qui furent, partout, dans notre pays, des héros obscurs, et dont les noms formeraient le glorieux palmarès de notre médecine canadienne-française.

C'est à vous, messieurs, qu'il appartiendrait de recueillir et de rassembler les épisodes de ces vies précieuses ; vous en composeriez un portrait qui serait un émouvant hommage aux devanciers qui furent l'honneur et l'exemple de votre profession.

Oserai-je esquisser ici quelques-uns des traits généraux de ce portrait ?

Les études du médecin d'autrefois étaient sans doute moins avancées que les vôtres, ses moyens thérapeutiques, moins nombreux et moins efficaces ; mais cette insuffisance était compensée par la connaissance sûre et profonde qu'il avait de son malade. Son diagnostic, s'il était moins instrumental, plongeait dans les atavismes, dans les hérédités, en sorte que, connaissant le sang dans ses sources, il savait souvent retracer la maladie jusque dans ses causes les plus éloignées. Comme le curé, sa carte pastorale, le médecin avait ce que je pourrais appeler sa carte pathologique : il pouvait situer un patient dans la géographie de ses cardiaques, de ses gastralgiques, de ses diabétiques, de ses pulmoniques. La spécialisation fait des merveilles, sans doute ; mais ce qu'il ne faut pas oublier, c'est que le malade est un cas et combien complexe ! Un cas où confluent et se mêlent presque inextricablement le physique et le psychique, le présent et le passé, l'individuel et le familial, et parfois la vertu et le vice, la sincérité et la ruse et autres antinomies de toute espèce.

La connaissance précise de l'ascendance et des antécédents de chacun dans la communauté, la possibilité de situer un cas au milieu de tout ce qui prédispose, influe, conditionne, permettaient au médecin de famille d'établir souvent un diagnostic dont j'ai entendu maintes fois louer la circonspection, la profondeur et la finesse. Que si vous ajoutez à ce diagnostic, le temps laissé au praticien d'autrefois de réfléchir entre deux problèmes, puis quelques bons vieux remèdes, enfin une confiance absolue dans la nature et en Dieu, vous en arrivez à des résultats thérapeutiques honorables et qui ont joué un grand rôle dans la vie de notre peuple.

Mais ce en quoi le médecin de campagne est digne de toute reconnaissance et d'éloge, c'est dans le don que, par toute sa vie, il faisait à la vie. Je me le représente comme au milieu d'une grande superficie souffrante à tous les points de laquelle il se trouve étroitement et continuellement lié. Il est soumis aux distances, aux saisons, assujéti à ces mille et un phénomènes morbides que comportent les mille et une façons de mourir : il est en butte aux caprices, aux imaginations, aux exigences, aux reproches, aux ingratitude, aux injustices même. Au centre de cette humanité dolente et qui voudrait vivre toujours, il

demeure quand même mortel, mais comme s'il devait s'excuser de l'être ; mortel, c'est-à-dire sujet aux accidents, à la maladie, à la vieillesse . . . Le médecin de campagne, le voilà maintenant vieilli, dépassé, remplacé . . . Ah ! que de choses émouvantes il y aurait à dire sur la fin de carrière de ce bon, de ce noble et fidèle serviteur. Depuis 30, 40, 50 ans, il a prodigué sa santé. Est-il un foyer qui ne lui doive la vie d'un enfant, la santé d'une mère, d'un père, et qui ne lui soit obligé par tous les devoirs de la reconnaissance ? Les honoraires, même intégralement acquittés, sont fort loin d'avoir soldé toute la dette. Et cependant, j'en ai vu, de ces vieux médecins, les plus généreux et les plus méritants, sans doute, qui, au milieu d'un immense droit à la gratitude, à la retraite paisible et sans soucis pécuniaires, se trouvaient réduits, pour finir leurs jours, à compter sur toute autre assistance que leurs épargnes et leurs comptes recevables.

Mais comment expliquer ces belles carrières toutes dévouées, sans aucun esprit de lucre, au dépassement de soi-même, au sacrifice de soi-même ? Pour une bonne part, je crois, par la fidélité à la grâce d'état. Elle n'est pas un vain mot. Chez celui qui répond, pur de tout égoïsme, de toute cupidité, à l'appel que Dieu lui fait, la grâce d'état illumine, jusque dans ses profondeurs surnaturelles, la notion du devoir ; elle donne aussi la force de l'accomplir. Elle a donc opéré dans l'âme de nos bons samaritains des œuvres de renoncement et de zèle et, chez un grand nombre, des prodiges de foi et de charité.

Qui pourra jamais dire ce que le Canada français a reçu de son médecin de campagne ? On a parlé de la revanche des berceaux. Mais il y a eu aussi ceux qui ont veillé sur la fécondité et sur la santé des berceaux. Le médecin partageait en outre la vie du peuple. Il était, en dehors de toute question d'honoraires, son conseiller, son soutien, son ami des bons et des mauvais jours. Ce dévouement lui a mérité, chez nous, l'honneur et la considération publique. Il explique le rôle social que le médecin a joué dans nos paroisses. Et c'est ainsi qu'une longue suite de services rendus par toute une élite au bien commun nous a acquis à nous, professionnels, ce droit au respect et à la confiance que le peuple respecte encore aujourd'hui.

J'ai dit le peuple. Mais comment le définir? Délicat, patient, sensible à l'amour, capable des générosités les plus exquis, mais en même temps jaloux, vindicatif, parfois féroce, toujours terrible à ceux qui l'ont trompé, ce que le peuple veut voir dans l'autorité qui le gouverne, qu'elle soit religieuse ou séculière, c'est une image de Dieu, de sa justice impartiale et de sa bonté paternelle. La confiance qu'il prête à ses chefs et qui maintient l'ordre public n'est accordée qu'au prix de cette ressemblance.

Or, c'est à pratiquer, avec la grâce de Dieu, le *bonum diffusivum sui* que tant d'hommes d'Église, que tant de professionnels, médecins surtout, se sont appliqués dans notre pays; et c'est à eux, c'est à leur esprit de sacrifice et de désintéressement; c'est à leur bienfaisance que nous devons de vivre aujourd'hui dans une atmosphère unique au monde d'ordre, de douceur et de paix.

Puissiez-vous, chers étudiants, ne jamais négliger les exemples de tant des vôtres, ni les vérités d'ordre professionnel, social et politique auxquelles ils ont donné tant d'éclat!

Vous préparez votre avenir et celui d'une quantité imprévisible d'hommes. Il vous faut donc acquérir la science, toute la science possible; mais sans oublier jamais que l'être soumis à vos soins est un mystérieux composé, et que votre fonction est de maintenir vivante la partie mortelle de ce composé. Vous devez donc vous prémunir contre les théories de certaines écoles qui s'obstinent à ne voir dans l'homme qu'un produit supérieur de la matière; et conserver comme votre plus cher trésor la tradition chrétienne de votre profession. C'est elle seule qui rend compte de la vie, maintient sa valeur et fait la dignité de vos services.

Ainsi, demain, vous irez à toutes les tâches de votre ministère, dévoués à guérir, dévoués à instruire aussi. J'insiste sur ce mot. Toute profession a ses arcanes au fond desquels elle aime se cacher. Elle pratique l'ésotérisme de la langue, et garde jalousement le secret de son art. Tout ce mystère dont elle s'entoure fait, sans doute, partie de ses moyens. Et cependant, que de malheurs seraient évités si l'homme apprenait de vous à se mieux connaître. Que de dangers seraient prévenus, que d'abus, corrigés, avant l'heure déjà tardive des cardio-

grammes, des radiographies, sondages, analyses, examens de toute espèce, avant l'entrée dans la longue et coûteuse série des pilules compensatrices. Et voilà pourquoi j'estime que l'un de vos premiers devoirs est d'éclairer cette ignorance où nous sommes presque tous de notre mécanisme intérieur. Une connaissance au moins élémentaire d'un rouage aussi délicat et fragile serait à beaucoup le commencement de la sagesse hygiénique. Oui, et comme on aimerait trouver dans l'enceinte de notre thérapie moderne, à côté des officines où l'on guérit, une école qui porterait le *Gnoti-seauton* à l'enseigne et où chacun pourrait apprendre la nature de ses propres organes et les conditions fonctionnelles d'une vie qu'il dépense trop souvent comme un capital inépuisable.

Instruire, guérir, très bien ! Mais vivre aussi soi-même comme il convient, me direz-vous. Oui, comme il convient. Mais quelle triste déchéance, si quelqu'un d'entre vous était entré dans une aussi généreuse profession par amour du gain et comme pour s'engraisser de toutes les douleurs et de toutes les misères physiques de l'homme ! Nos honoraires à nous, professionnels, constituent une partie importante de nos droits. Comment, en effet, se donner totalement au service des autres sans ce retour équitable ? Certes, il ne m'appartient pas de fixer ici la juste mesure. Je sais d'expérience que, dans le tarif des médecins que je connais, il est toujours entré de la discrétion, de la proportion, de la charité, même. Mais il est une chose que vous devrez n'oublier jamais, chers étudiants, c'est que nos études nous ont liés à de multiples obligations envers le bien commun. Nous sommes, nous professionnels, comme les produits d'une foule de dévouements obscurs, les bénéficiaires, inconscients parfois, d'une longue suite de discrètes gratuités. Nous avons beaucoup reçu, nous recevons encore beaucoup. Nos collèges et universités en sont la preuve. Mais que penserait demain le peuple qui soutient avec tant de générosité nos œuvres d'éducation, si, de retour au milieu de lui, vous exploitiez contre lui une situation à laquelle vous n'auriez jamais su parvenir sans lui ?

Il est temps que je termine. Vous êtes, chers étudiants, par votre vocation, par vos études, voués au salut de la vie physique ; et cependant c'est l'homme tout entier qui doit demeurer l'objet de votre attention et de votre sollicitude.

Vous vous préoccupez, je le vois, de culture générale. Il est bon, certes, que vous vous intéressiez à toutes les disciplines qui sont connexes à la vôtre. Mais la superficie ne constitue pas l'élément principal d'une culture. C'est en plaçant votre médecine dans son contexte humain, c'est en l'approfondissant jusqu'à ce niveau où la nature, la science, l'art et la grâce de Dieu se rencontrent et se compénètrent dans l'homme que vous atteindrez ce plan de synthèse hors duquel il n'est point de culture humaine et chrétienne.

Vous occuper des corps, mais penser à l'âme ; guérir la chair quand il se peut, mais, par elle, parvenir jusqu'à ces régions mystérieuses où se noue l'alliance entre le temps et l'éternité, l'homme et le Christ ; bref, sauver votre patient tout entier, c'est là le seul idéal qui soit digne de vous.

Cette chair dolente et pitoyable qui sera bientôt l'objet de vos soins, regardez-la profondément. Quand votre science ne pourra plus rien ; quand votre art et vos remèdes auront épuisé leur efficace, puissiez-vous alors, par vos prières, par vos bonnes paroles, par les exemples de votre vie, verser l'huile et le vin de cette charité qui seule demeure capable de sauver et le malade qui va mourir et le Samaritain qui l'a soigné.

ANALYSES

E. DELANOY et M. RIBET. **L'utilisation de la trypsine dans le traitement des hémothorax.** *La Presse médicale*, 61 : 97, (janvier) 1953.

La digestion enzymatique des tissus nécrotiques est connue de longue date. Jusqu'ici on a pu isoler un grand nombre d'enzymes protéolytiques, tant d'origine animale que d'origine végétale ; un petit nombre seulement ont été utilisés en thérapeutique. La pepsine se serait montrée inefficace, la papaïne aurait été employée, sans grand résultat, dans certaines laparotomies pour éviter la formation d'adhérences.

Depuis quelques années, on s'est attaché à l'étude des propriétés thérapeutiques offertes par les enzymes fibrinolytiques, propriétés qui paraissent également utiles en médecine et en chirurgie. Les dépôts de fibrine, protéine insoluble, sont souvent un obstacle au traitement de certains états pathologiques : hématomes coagulés, hémothorax, blessures, brûlures, tissus nécrotiques ou infectés, cloisonnements méningés, adhérences péritonéales, etc. Déjà, on avait remarqué que la trypsine était la diastase la plus uniformément retrouvée dans les déchets des larves nécrophages, ce qui avait amené certains cliniciens à l'emploi de ces larves pour la digestion des reliquats nécrotiques des foyers ostéomyélitiques. Plus tard, on proposait une méthode de « débridement enzymatique » des brûlures à la trypsine. Puis, on rapporta les bons résultats obtenus de l'emploi de la trypsine dans les empyèmes thoraciques, les lésions nécrotiques ou gangréneuses des parties molles, les suppurations bronchiques. La trypsine s'ajoutait donc aux enzymes streptococciques déjà largement employées en thérapeutique.

In vitro la trypsine digère rapidement la fibrine et le sang coagulé. Sur les tissus, les débris infectés et nécrotiques sont rapidement lysés, les exsudats purulents sont liquéfiés et comme rincés par une sécrétion abondante de sérum provenant des tissus sous-jacents ; si l'on poursuit le traitement, l'exsudat se fait moins abondant et il apparaît un tissu bourgeonnant dans la profondeur. Les tissus sains sont peu ou pas atteints, étant protégés par un inhibiteur sérrique de la trypsine. L'activité de la trypsine est optimum au pH de 6,8 à 7,5. La trypsine agit sur les protéines, les protéines dénaturées, les peptones, les mucines, les

produits de dégradation protéique ; la lyse s'arrête aux acides aminés et aux polypeptides. Administrée en cavité close, la trypsine provoque une réaction histaminique, le plus souvent légère, celle-ci peut être prévenue par l'administration préalable d'antihistaminiques.

Les auteurs ont employé la trypsine surtout dans les hémithorax traumatiques. Ces épanchements sanguins, lorsqu'ils ne sont pas traités et évacués à temps, évoluent vers la fibrose avec, comme conséquence, le fibrothorax organisé nécessitant la décortication pleuro-pulmonaire. Il y a donc lieu de prévenir cette fibrose en évacuant l'épanchement après liquéfaction par la trypsine. La trypsine cristallisée est employée en solution tamponnée ; des doses de 200 à 250 milligrammes ont paru capables de lyser des hémithorax importants. Le maximum d'action diastasique se fait sentir dans les soixante-douze heures. Les ponctions évacuatrices doivent alors être aussi complètes que possible.

Jusqu'à date, cette méthode de liquéfaction des hématomes paraît dénuée de tout danger, même d'inconvénient ; elle vaut d'être employée plus largement dans tous les cas où les dépôts fibreux paraissent défavorables à la guérison ou à la restitution *ad integrum*.

Honoré NADEAU.

M. ALBEAUX-FERNET, L. BELLOT et collaborateurs. **La cryptoménopause.** *L'Année endocrinologique*, 155, 1952.

La cryptoménopause peut être définie comme l'arrêt des règles non accompagné de troubles fonctionnels. Cet état entraîne, de façon constante, trois ordres de manifestations.

1° *Les modifications morphologiques* qui consistent en un épaississement de la silhouette. On note une diminution du tour de la poitrine et un élargissement progressif des autres périmètres.

2° *Changements de la peau et du système pileux* : sécheresse de la peau qui perd, surtout aux régions découvertes, visage, cou, face dorsale des mains, sa surface douce et soyeuse au toucher, fine et lisse à la vue. Graduellement, apparaissent des rides ; la finesse des traits fait place à un masque alourdi.

3° *Modifications du psychisme* : apathie, indifférence, abandon qui va souvent de pair avec une asthénie aussi bien physique que psychique.

Au point de vue pathogénique, la cryptoménopause ne fait que traduire un important déséquilibre hypophysio-ovarien auquel s'associe une rupture de l'équilibre œstrogènes-androgènes avec influence prépondérante de la série androgénique.

En ce qui concerne la thérapeutique, il faut écarter l'emploi de la testostérone et de la progestérone. On peut employer la vitamine E, mais on doit surtout s'adresser aux œstrogènes pour neutraliser l'action des androgènes. La meilleure substance œstrogénique, en raison de son pouvoir frénateur hypophysaire, semble être le dinœstrol aux doses de 10 à 12 milligrammes par jour.

Antonio MARTEL.

M. ALBEAUX-FERNET, L. BELLOT et collaborateurs. **La maladie de Basedow chez l'enfant.** *L'Année endocrinologique*, 97, 1952.

La maladie de Basedow est rare chez l'enfant ; on ne l'observe, pour ainsi dire, jamais avant la puberté. Les facteurs étiologiques semblent être des adénoïdites et un état névropathique héréditaire.

La symptomatologie diffère par quelques particularités de celle de l'hyperthyroïose de l'adulte ; le goitre est, en général, peu volumineux ; l'exophthalmie et le tremblement sont à peine appréciable ou absents ; par contre, la tachycardie est très importante ; l'amaigrissement peut manquer.

Le fait le plus remarquable est l'intensité des troubles nerveux et psychiques. L'augmentation du métabolisme basal atteint 30, 50 pour cent.

La maladie de Basedow chez l'enfant n'est souvent qu'une flambée, mais l'évolution doit être surveillée avec soin.

Quelques points attirent l'attention dans l'hyperthyroïose de l'enfant ; d'abord, on note une accélération de la croissance chez le jeune basedowien qui est toujours grand et de stature longiligne. Il y a aussi une accélération de la dentition.

Chez l'enfant hyperthyroïdien, le bilan calcique est habituellement négatif, ce qui explique la calcification défectueuse et l'ostéoporose.

Le traitement médical doit toujours être tenté et préféré au traitement chirurgical, les éléments du traitement sont les suivants : repos, sédatif, vitamine B₁, vitamine A et propylthiouracil aux doses de 15 à 20 centigrammes par jour.

En cas d'échec, il ne faut pas hésiter à recourir à la thyroïdectomie qui sera pratiquée sous anesthésie locale. La surveillance postopératoire doit être beaucoup plus minutieuse que chez l'adulte.

Antonio MARTEL.

L. de GENNES. **Les formes diencéphaliques de la maladie de Basedow.** *Le Monde médical*, (janvier-février) 1952.

La maladie de Basedow ne peut pas être considérée comme une affection purement thyroïdienne ; elle est la résultante d'une excitation diencéphalo-hypophysaire aboutissant à la sécrétion exagérée de la thyroïdostimuline.

Expérimentalement, on ne peut pas reproduire tous les signes de la maladie de Basedow par la seule ingestion d'extraits thyroïdiens : il y a donc dans cette maladie deux sortes de symptômes, les uns relevant de l'hyperthyroïose, comme la tachycardie, l'amaigrissement et le tremblement, et d'autres relevant de l'excitation des centres diencéphalo-hypophysaires, comme l'augmentation de volume de la glande thyroïde et l'exophthalmie. Ces deux groupes de symptômes, habituellement

associés dans la maladie thyroïdienne, peuvent cependant exister isolément et donner naissance à deux formes de goitre, l'une thyroïdienne et l'autre diencéphalo-hypophysaire.

Dans la première, on aura de la tachycardie, de l'amaigrissement, du tremblement et une élévation du métabolisme basal, tandis que dans la forme diencéphalo-hypophysaire, c'est l'exophtalmie, le goitre et les signes neurotoniques qui prédominent.

L'excès de thyro-stimuline est capable de provoquer toutes les hypertrophies de goitre, à partir du goitre simple jusqu'à la maladie de Basedow confirmée, mais le principal trouble d'origine diencéphalo-hypophysaire, c'est l'exophtalmie et celle-ci peut précéder le goitre pendant des mois ou des années, persister après la thyroïdectomie et même rester indéfiniment isolée.

Les formes diencéphaliques pures sont rares, elles relèvent de toute cause pouvant altérer l'hypophyse ou l'hypothalamus : encéphalite, maladie de Parkinson, intoxication par l'anhydride carbonique, obésité hypophysaire, traumatismes crâniens, traumatismes psychiques. Il se produit alors une poussée l'hyperthyro-stimuline avec exophtalmie ; celle-ci peut même être reproduite expérimentalement par l'injection en excès d'hormones thyroïdiques d'origine hypophysaire. Et l'on comprend qu'un stimulus anormal puisse agir uniquement sur l'exophtalmie et non pas sur la glande thyroïde elle-même et que, de plus, si on enlève la glande thyroïde, on enlève le récepteur éventuel des hormones hypophysaires et on permet à celles-ci de concentrer toutes leurs actions sur l'exophtalmie : c'est ce qui fait comprendre que certaines exophtalmies malignes peuvent apparaître après la thyroïdectomie.

Cependant, il existe des frénateurs naturels de l'hormone thyroïdienne de l'hypophyse : ce sont la thyroxine, la folliculine, le propionate de testostérone, l'ACTH, la cortisone et la radiothérapie profonde.

Chez la femme, aux phases critiques de sa carrière hormonale, le goitre apparaît facilement parce que l'hypophyse, privée d'un de ses frénateurs naturels, la substance œstrogénique, libère une plus grande quantité thyroïdienne. C'est ainsi qu'on veut expliquer le goitre de la ménopause ; s'il est traité précocement, avant que la thyroïde elle-même ne participe au processus pathologique, il guérira si l'on donne à l'organisme le frénateur de l'hypophyse qui lui manquait, dans l'espèce, la substance œstrogénique.

Par ailleurs, l'hyperfolliculinie serait aussi un facteur d'hyperthyroïdie : une injection expérimentale de fortes doses d'œstrogènes crée un abaissement important du métabolisme basal, mais celui-ci est suivi d'une poussée réactionnaire d'hyperthyroxinémie et c'est ainsi qu'on expliquerait les poussées basedowiennes à la suite des vagues d'hyperfolliculinémie de la puberté, de la grossesse et de la ménopause.

A la suite de l'intervention chirurgicale, les substances stimulantes d'origine hypophysaire agissent sur le moignon et provoquent un développement d'un nouveau syndrome d'hyperthyroïdie, mais, dans d'autres cas, le moignon ne pouvant pas recevoir les stimulants hypophysaires, ceux-ci transfèrent leur action sur l'exophtalmie qui s'exagère alors considérablement.

Ces récurrences démontrent l'importance du facteur diencephalo-hypophysaire qu'une simple thyroïdectomie n'atteint pas et, tant que subsiste l'excitation diencephalique, le malade reste susceptible de refaire une maladie de Basedow aux dépens du moignon restant ou d'une thyroïde aberrante.

Traitement :

Dans les formes ovariennes de la maladie de Basedow, le traitement par les œstrogènes en quantité suffisante peut faire disparaître rapidement la maladie parce qu'ils agissent alors comme frénateurs hypophysaires, cinq milligrammes d'œstradiol trois ou quatre fois par semaine ou dix milligrammes par jour de diéthylstilbœstrol.

Dans les formes hyperfolliculiniques, le frénateur habituel est le propionate de testostérone ; malheureusement, dans la moitié des cas, le corps thyroïde joue un rôle actif et cela est démontré par le fait qu'il fixe l'iode radio-actif dans une proportion de 70 à 80 pour cent et réclame ainsi un traitement antithyroïdien.

Quand, à la suite d'une thyroïdectomie, il persiste des séquelles qui relèvent de l'excitation du système diencephalo-hypophysaire, en particulier l'exophtalmie, il faut avoir recours à un frénateur hypophysaire puissant et, dans ces circonstances, le meilleur est sûrement la thyroxine à des doses variant d'un à plusieurs milligrammes par jour et elle peut donner des résultats excellents.

Malheureusement, la radiothérapie de l'hypophyse est habituellement inopérante dans ces cas ; mais, parfois l'ACTH, 40 milligrammes par jour, ou la cortisone, 100 milligrammes par jour, peuvent donner, d'après Thorn et Lederer, des résultats spectaculaires.

En résumé, il faut retenir les formes purement diencephaliques de la maladie goitreuse et se rappeler que c'est par les frénateurs hypophysaires, plus que par la chirurgie et les antithyroïdiens, que l'on pourra régler ces problèmes, en particulier l'exophtalmie grave.

J.-B. JOBIN.

REVUE DES LIVRES

Précis de technique du séro-diagnostic de la syphilis. Cinquième édition, entièrement refondue et augmentée du séro-diagnostic de la blennorrhagie, de la tuberculose, du paludisme, de la mononucléose infectieuse et de la réaction des agglutinines froides, par R. DEMANCHE, chef du Laboratoire central de sérologie de l'hôpital Cochin, chef des travaux pratiques à l'École de sérologie de la Faculté de médecine de Paris. Un volume in-8° de 344 pages avec 21 figures dans le texte (1952) : broché 1.800 fr — relié 2.250 fr. G. Doin et Cie, éditeurs, 8 place de l'Odéon, Paris (VI^e), France.

Ce précis est trop connu des sérologistes pour qu'il soit nécessaire d'en faire l'éloge. Par l'adjonction des réactions concernant la blennorrhagie, la tuberculose, le paludisme, la mononucléose infectieuse, il a débordé depuis 1944 son cadre primitif limité à la syphilis, et il est devenu un guide général de technique sérologique. Quatre éditions en ont déjà été épuisées en vingt ans.

La présente édition a été mise au courant non seulement des progrès réalisés dans ces dernières années dans la sérologie lipidique de la syphilis : utilisation des antigènes à la cardioline dans les réactions d'hémolyse et de floculation, réactions microscopiques de floculation sur lame avec les nouvelles méthodes de Rein-Bossak et du V.D.R.L., importance des réactions quantitatives, distinction des globulines spécifiques et des globulines inhibitrices, test de vérification de Neurath, mais encore elle s'est enrichie de la découverte des anticorps spécifiques dans le sérum des syphilitiques et de la mise en évidence de l'immobilisine antitréponémique par le test de Nelson. La valeur pratique de ces diverses réactions est discutée et des indications sont données pour la conduite du séro-diagnostic de la syphilis.

Les applications de la sérologie en dehors de la syphilis ont reçu, elles aussi, de nouveaux développements : gonoréaction avec l'antigène de Le Minor, étude des fractions protéidiques et lipidiques de l'antigène tuberculeux, paludo-floculation de Henry avec l'hémozoïne artificielle,



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

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

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

ou par téléphone **1-800-363-9028**

**Bibliothèque
et Archives
nationales**

Québec 

**Recommandée et prescrite
par le Corps Médical dans le monde entier**

INDICATIONS :

ARTHRITISME

Rhumatisme aigu, chronique

Goutte

Diabète arthritique

} Une bouteille par jour, soit :
un verre à jeun, un verre à chaque
repas et un verre le soir.

VICHY CELESTINS

EAU MINÉRALE ALCALINE NATURELLE — PROPRIÉTÉ DE L'ÉTAT FRANÇAIS

MALADIES DES VOIES URINAIRES

Gravelle urique et phosphatique

} Une bouteille par jour comme
ci-dessus.

Albuminurie des goutteux et des
graveleux

Cystites. — Néphrites

Artério-sclérose au début

} Une demi-bouteille par jour :
soit :
Un verre à jeun
Un verre une demi-heure avant
le repas du midi
Un verre le soir

●
MÉFIEZ-VOUS DES IMITATIONS — PRESCRIVEZ « CÉLESTINS »

Représentants exclusifs pour le Canada.

HERDT & CHARTON, Inc.

2027, avenue du Collège McGill,

Laval Médical, Québec, mai 1953 - Vol. 18 - No 5

Montréal, Canada.

— 31

ALGÉSAL

BAUME ANTIRHUMATISMAL

A base de salicylate de diéthylamine, qui a un pouvoir d'absorption beaucoup plus puissant que tout autre salicylate.

INDICATIONS

Rhumatismes articulaires et musculaires Douleurs
rhumatismales et arthritiques Goutte. Sclatigue
Lumbago Torticolis Courbatures musculaires Névralgies.

MODE D'EMPLOI

Faire pénétrer le baume par frictions légères sur la zone douloureuse Répéter les frictions plusieurs fois par jour

Documentation et échantillon sur demande

Préparé en France par LES LABORATOIRES DE THERAPEUTIQUE MODERNE LATÉMA

Représentants exclusifs au Canada

HERDT & CHARTON, Inc.

2027, avenue du Collège McGill,

Montréal

SULFARLEM

NOUVEAU TRAITEMENT DES AFFECTIONS HÉPATHIQUES

à base de trithioparaméthoxy-phénylpropène

INDICATIONS :

Insuffisance hépatique — Allergies digestives — Cirrhoses
Cholécystites — Insuffisance hépato-rénale — Foie cardiaque

POSOLOGIE : Ampoules : Une injection tous les deux jours.

GRANULES : Une à deux granules avant chaque repas.

PRÉSENTATION : Boîte de 6 ampoules de 1 c.c. — Boîte de 40 granules.

Échantillon et documentation envoyé à Messieurs les Médecins sur demande.

HERDT & CHARTON, Inc.

2027, avenue du Collège McGill,

Montréal.

causes d'erreurs de la réaction de Paul et Bunnell dans le séro-diagnostic de la mononucléose infectieuse, réaction des agglutinines froides.

C'est ainsi que le Précis de technique du séro-diagnostic de la syphilis est passé d'une mince plaquette de 123 pages à un volume de 344 pages avec nombreuses figures.

Malgré ces amplifications, l'auteur a tenu à lui laisser son caractère didactique. Les notions générales concernant la fixation du complément et la floculation sont exposées de façon simple. Par sa clarté et sa précision, ce livre s'adresse aux débutants aussi bien qu'aux praticiens déjà éprouvés dans l'art de la sérologie.

Les ictères — Moyens d'exploration, symptômes, physiopathologie, thérapeutiques, par I. PAVEL, maître de conférences à la Faculté de médecine de Bucarest, médecin de l'Hôpital Cantacuzino. 3^e édition. Un volume de 150 pages, avec 68 figures. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI^e), France.

Cet ouvrage est la conclusion normale de recherches dont le début remonte à 1927. C'est surtout en étudiant les ictères par rapport à la fonction biliaire que l'auteur est arrivé à des conceptions personnelles en partie inédites, concernant leur mode de production. C'est ainsi qu'en observant longtemps la sécrétion biliaire chez certains ictériques, il a pu décrire les ictères par obstacle fonctionnel. Puis, en cherchant de nouveaux symptômes pour étayer ce diagnostic, il a découvert l'existence d'une duodénite au cours de certains ictères, découverte qui lui a facilité l'étude de ce curieux syndrome connu sous le nom d'ictère catarrhal.

Pour en étudier la pathogénie, I. Pavel a d'abord disjoint l'étude du syndrome jaunisse. Sa pathogénie peut relever de l'obstacle fonctionnel, de l'obstacle mécanique, de l'hépatite, ensemble ou successivement. La pathogénie du syndrome de l'ictère catarrhal proprement dit, beaucoup plus complexe et polymorphe dans son évolution plus ou moins lointaine, est régie par l'atteinte du duodénum, du cholédoque, du foie et du pancréas.

Cette troisième édition, largement remaniée et complétée, tient compte des travaux personnels de l'auteur ainsi que de ceux qui ont été faits à l'étranger sur la question. C'est une mise au point actuelle, indispensable pour le chercheur désireux d'approfondir le chapitre des ictères, particulièrement important pour toute la pathologie médicale.

DIVISIONS DE L'OUVRAGE

La bilirubinogénèse et la sécrétion biliaire pigmentaire. — L'exploration fonctionnelle des ictères. — Les ictères hémolytiques. — Les ictères par obstacle mécanique. Les ictères par obstacle fonctionnel. — Les ictères par hépatite. — Les ictères à pathogénie mixte ou variable. Le syndrome de l'ictère catarrhal.

Précis des maladies de l'appareil digestif, par A. VACHON, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lyon, médecin des hôpitaux. Collection *Testut*. Un volume in-8° de 682 pages avec 169 figures (1952) : 4.200 fr. *G. Doin et Cie*, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VI^e), France.

Ce précis, consacré à l'étude clinique et au traitement des maladies de l'appareil digestif, s'adresse au médecin et à l'étudiant qui trouveront, réunis en un seul volume divisé en trois parties : la description des symptômes fonctionnels et des grands syndromes ; l'exposé des moyens d'investigation clinique, radiologique, endoscopique et biologique ; l'étude des affections du tube digestif, du foie, des voies biliaires et du pancréas.

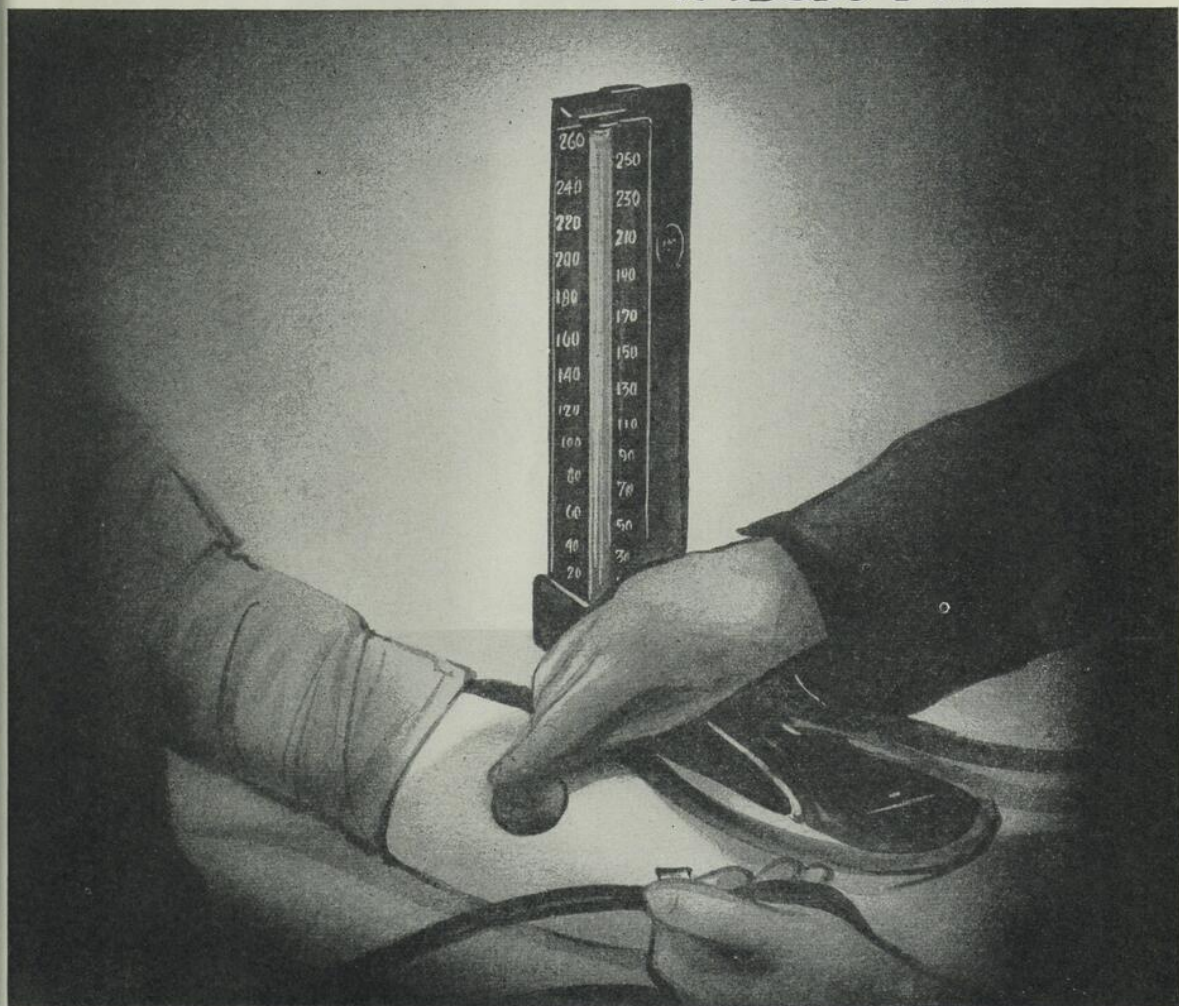
Pour éviter la sécheresse d'une excessive condensation et garder à l'ouvrage son orientation pratique, tout ce qui ne présentait pas de réelle utilité clinique — bibliographie, historique, données pathogéniques quand elles ne servent pas de base à un traitement — a été exclu de propos délibéré.

Les notions d'anatomie pathologique qui ont paru nécessaires à la bonne compréhension des symptômes et de l'évolution, précèdent toujours l'étude clinique des maladies. Celle-ci a été essentiellement axée sur le diagnostic ; ce qui explique le groupement de certains chapitres qui, à première vue, pourrait sembler discutable.

L'énumération, si souvent artificielle et fastidieuse des formes cliniques et des diagnostics différentiels a été volontairement limitée à celles qui se voient et à ceux qui se posent en pratique gastro-entérologique courante.

Plus que l'exposé de l'arsenal médicamenteux et la reproduction de formules magistrales, c'est la part des différents traitements médicaux et la place respective de la chirurgie et de la médecine qui, dans le domaine de la thérapeutique, a été l'objectif principal.

Quand la
PRESSION ARTÉRIELLE
s'élève...



VERATRITE

FORMULE: *Veratrum Viride* $\frac{3}{4}$ gr., Nitrite de Soude 1 gr., Phénobarbital $\frac{1}{4}$ gr.

Documentation envoyée sur demande.

IRWIN NEISLER & Co. - DECATUR, ILLINOIS.

Fondée en 1886.

Représentants exclusifs pour le Canada

HERDT & CHARTON, Inc.,

2027, avenue du Collège McGill,

Montréal, Canada.

GOUTTE - RHUMATISME - SCIATIQUE
UROPAZINE

GOUT - RHEUMATISM - SCIATICA



GRANULÉ EFFERVESCENT

*Hexaméthylènetétramine, Benzoate de Lithine, PIPÉRAZINE, Bicarbonate de Soude,
SOUFRE COLLOÏDAL*

SPÉCIALEMENT RECOMMANDÉE DANS LES CAS DE : CYSTITÉ,
PYÉLITE, GRAVELLE URIQUE ET DANS LES AFFECTIONS DES VOIES URINAIRES

Échantillon médical envoyé sur demande.

LES LABORATOIRES SPARTOL
Paris - Montréal.

Représentants exclusifs pour le Canada

HERDT & CHARTON, Inc.,

2027, avenue du Collège McGill,

Montréal, Canada.

CHRONIQUE, VARIÉTÉS ET NOUVELLES

Élections à l'Hôtel-Dieu

Le nouveau bureau de direction médicale à l'Hôtel-Dieu est composé des trois officiers suivants : *président*, le docteur Louis-Philippe Roy, F.R.C.S., professeur agrégé et chef du Service d'orthopédie ; *vice-président*, le docteur Jean Lacerte, professeur titulaire et chef du Service d'ophtalmologie ; *secrétaire*, le docteur Jean-Thomas Michaud, assistant universitaire dans le Service B et aide d'anatomie.

Élections à l'Hôpital du Saint-Sacrement

Le nouveau bureau de direction médicale se compose d'un *président*, le docteur Honoré Nadeau, professeur titulaire et chef de clinique médicale ; d'un *vice-président*, le docteur Jean-Marie Lemieux, professeur agrégé, assistant en chirurgie et directeur de clinique ; et d'un *secrétaire*, le docteur Léo Gauvreau, assistant dans les laboratoires de l'hôpital et de la Faculté.

Pierre JOBIN.

Recherches expérimentales sur les hormones de croissance

Les laboratoires de recherche médicale Connaught, de Toronto, travaillent à établir, avec l'aide de subventions fédérales à la recherche, des

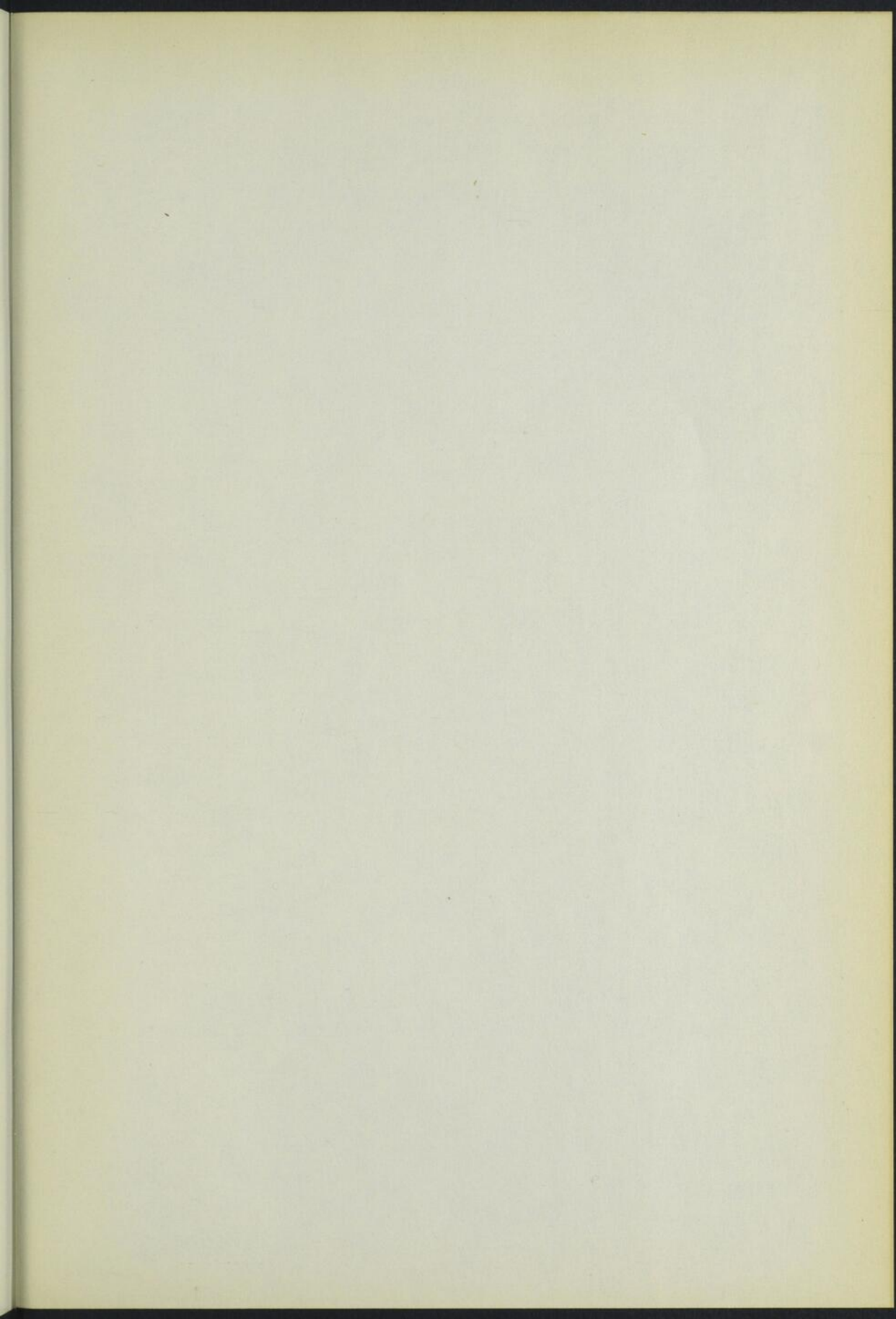
méthodes perfectionnées pour produire une hormone de croissance, tirée des glandes pituitaires de bestiaux. C'est là la prolongement indispensable du travail déjà entrepris avec tant de succès par les laboratoires Connaught afin de fabriquer de grandes quantités d'ACTH pour fins de recherche.

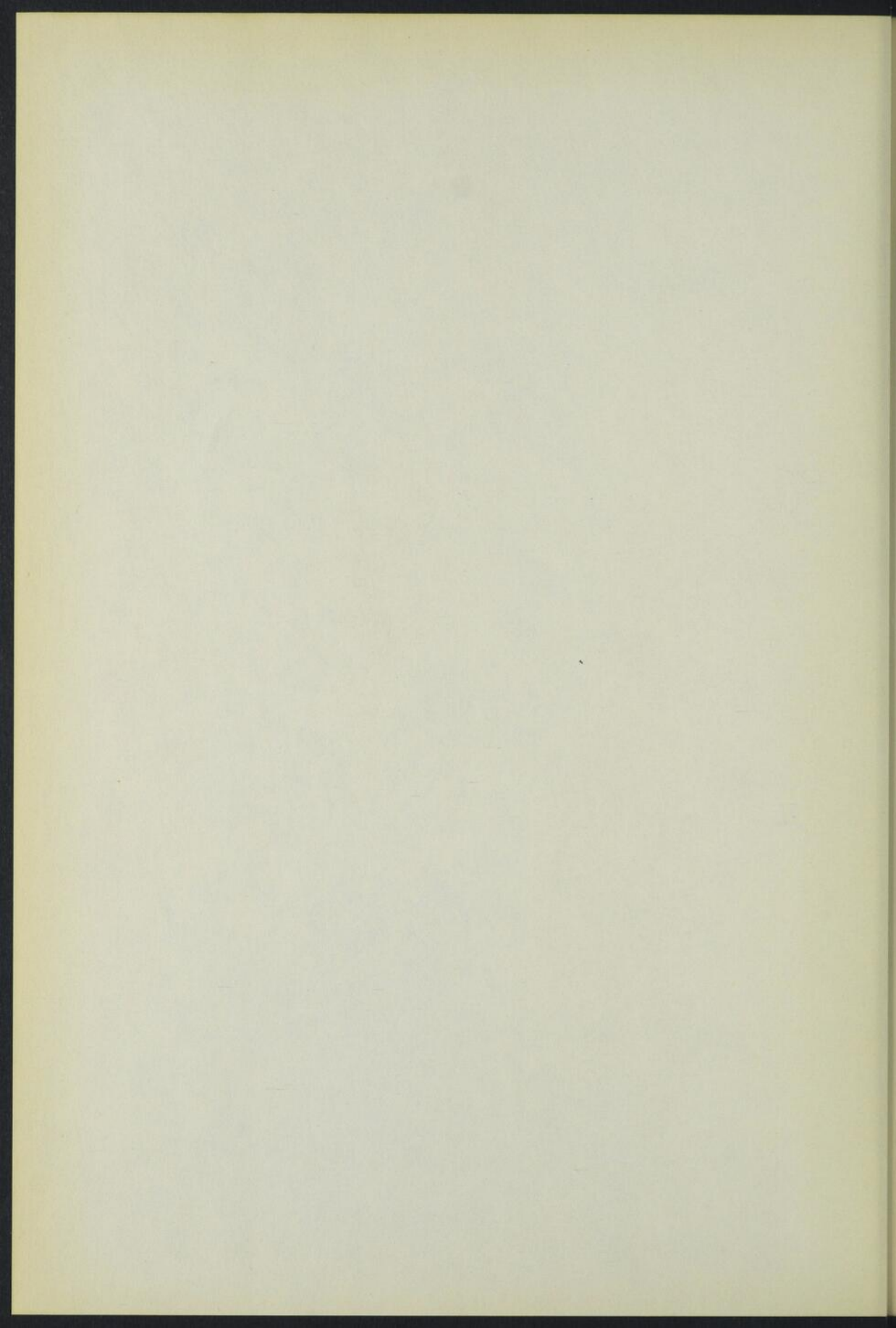
Cette hormone de croissance, que les savants appellent STH (hormone somatotrophique) a une activité contraire de celle d'ACTH et, admet-on, a des rapports avec quelques genres de diabète. Mais on n'est pas certain de toutes ses conséquences. Physiologistes et cliniciens tiennent à rechercher quelle est sa valeur au point de vue médical dès qu'on pourra la fabriquer sous une forme assez pure et en quantités assez grandes pour faire des expériences cliniques satisfaisantes.

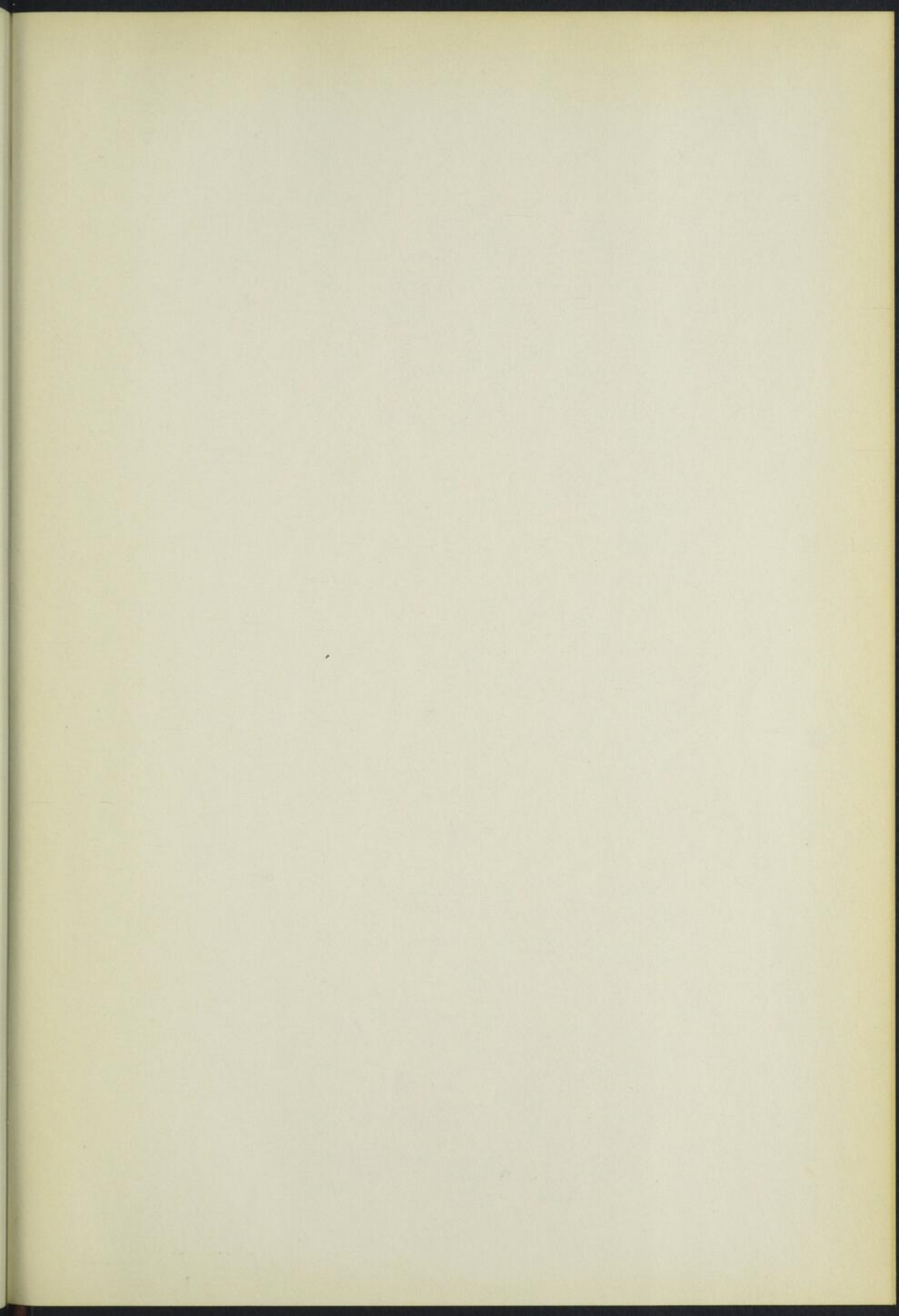
Le docteur James Campbell, du département de physiologie de l'université de Toronto, a fabriqué, il y a quelque temps, de petites quantités de cette hormone. Mais, vu que l'on doit extraire et purifier cette hormone à des températures très basses, divers problèmes de production se posent si l'on veut en fabriquer en grandes quantités. Les recherches se font sous la direction du docteur R. D. Defries, directeur des laboratoires Connaught, avec l'aide du docteur H. D. Bett et du docteur G. A. McVicar, adjoints de recherche à service intermittent, de M^{me} J. Giles et de M^{lle} A. Lewis, techniciennes à service intermittent.

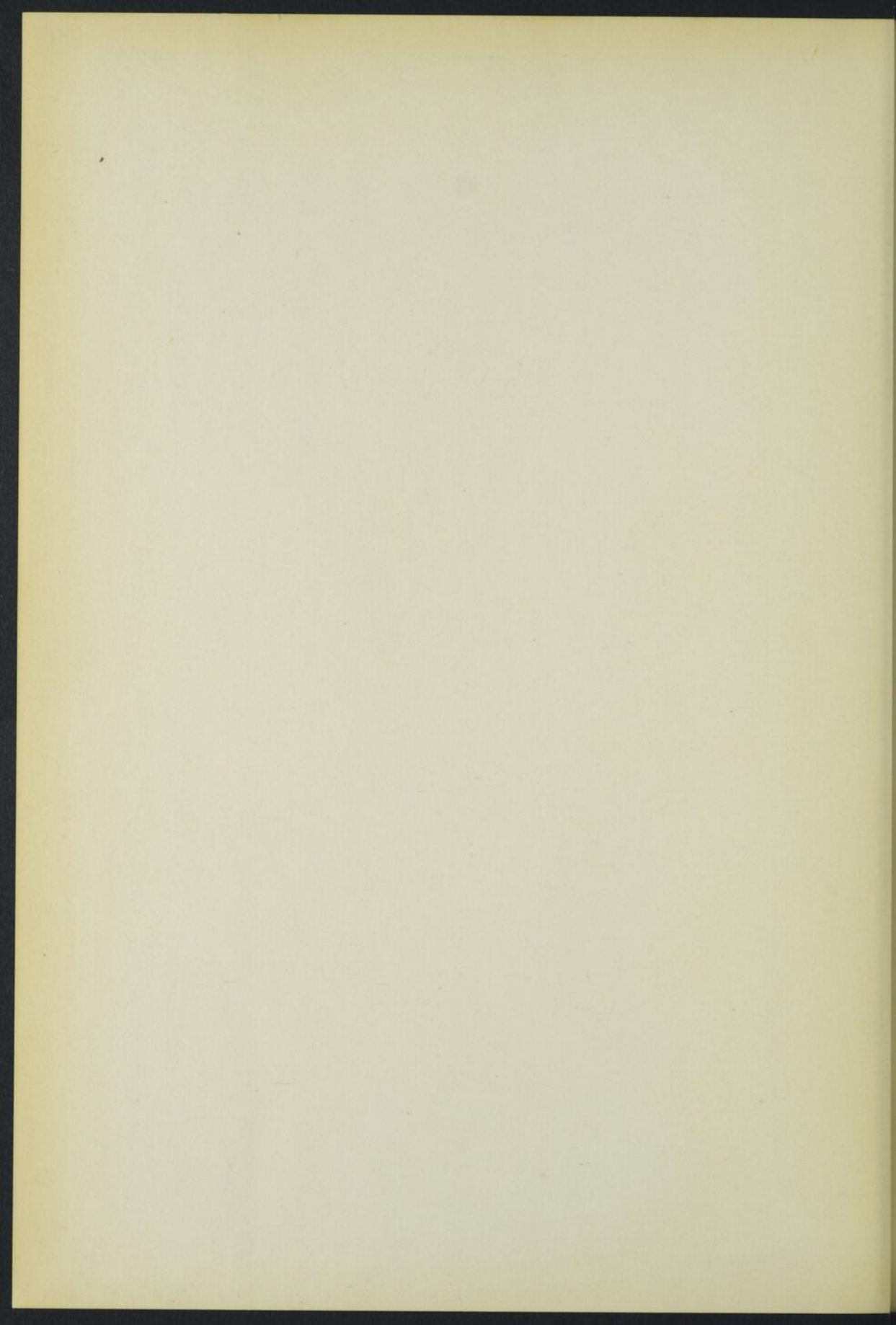
C'est le Conseil national des recherches qui a commandité les premières recherches sur la production de STH. Au cours de la présente année financière, les travaux se poursuivent avec l'assistance financière commune du Conseil national des recherches, de l'Institut national du cancer du Canada, de la Commission des recherches pour la défense, du ministère fédéral de la Santé et des laboratoires Connaught.

31031701283
301.112-171A2









LES ATELIERS DE RELIURE
MARCEL BEAUDOIN

