Laval médical
VOLUME 33 NUMÉRO 8 OCTOBRE 1962

COMMUNICATIONS

LE CRANIOPHARYNGIOME

Étude anatomique basée sur neuf observations * § †

Bernard BILODEAU [1] et François GAGNÉ, F.R.C.P. (c). [2]

Les craniopharyngiomes, par leur origine, leurs caractères morphologiques et leur symptomatologie, forment une entité bien définie. C'est Erdheim [cité par Zülch (29)] qui, le premier en 1904, les étudia de façon satisfaisante. C'est Cushing qui les nomma « craniopharyngiomes ». Ce terme est entré dans l'usage courant en raison de ses implications embryologiques et histogénétiques.

Neuf craniopharyngiomes ont été opérés dans le Service de neuro-chirurgie † de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec, Canada, de 1948 à 1961 inclusivement. Le présent travail se propose de résumer le problème histogénétique des craniopharyngiomes et d'analyser nos neuf observations au point de vue étiologique, macroscopique et histologique : nous retiendrons quelques corrélations anatomo-cliniques intéressantes.

* Travail présenté au Département de pathologie, Faculté de médecine, université Laval, le 16 mars 1962. Directeur : professeur C. Auger.

§ Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval, le 8 juin 1962.

† Nous tenons à remercier les docteurs, Jean Sirois, chef de ce Service, ainsi que ses assistants les docteurs G. Reinhardt et M. Héon, qui nous ont aimablement permis d'utiliser leurs dossiers au cours de la préparation de ce travail.

1. Assistant-résident dans le Service d'anatomie pathologique. Hôpital de l'Enfant-Jésus, 1401, Dix-huitième rue, Québec, P.Q., Canada.

2. Directeur du Service d'anatomie pathologique, Hôpital de l'Enfant-Jésus, et assistant au département de pathologie, Faculté de médecine, université Laval, Québec, P. Q., Canada.

HISTOGÉNÈSE

La poche de Rathke, et ses vestiges

Les craniopharyngiomes se développent dans la région pituitaire : leur origine à partir de vestiges de la poche de Rathke est à peu près admise. Cette structure, destinée à donner naissance au lobe antérieur de l'hypophyse, origine vers la troisième ou la quatrième semaine de la gestation sous forme d'une cavité diverticulaire développée aux dépens de la partie ectodermique du voile pharyngien (2 et 6). Cette cavité s'allonge vers la base du cerveau. De l'épithélium du fond de la cavité naît, en avant, le lobe antérieur de l'hypophyse et, en arrière, le lobe intermédiaire. La partie proximale de la cavité involue et s'oblitère. Le feuillet antérieur de la portion supérieure de la poche de Rathke donne aussi naissance vers le stage du 14 mm de l'embryon, à la *pars tuberalis* qui apparaîtra sous forme d'une mince couche cellulaire entourant la tige pituitaire.

Certaines structures histologiques souvent observées sont considérées comme des vestiges de la poche de Rathke. Ainsi, chez le nouveau-né et le jeune enfant il existe, de façon presque constante, une fente verticale située transversalement entre le lobe antérieur et le lobe intermé-

diaire de l'hypophyse. Cette cavité virtuelle est tapissée par des cellules cubiques ou aplaties et s'appelle la fente de Rathke. Chez l'adulte, par ailleurs, il existe souvent, au même endroit, des petits kystes à contenu mucoïde, tapissés par un épithélium cubique ou cylindrique, parfois cilié comme celui de la partie supérieure de la poche de Rathke. Ces kystes lorsqu'ils sont assez gros pour causer des symptômes sont considérés comme une forme particulière du craniopharyngiome. Enfin il est fréquent d'observer dans la *pars tuberalis* (surtout à sa partie supérieure) ou parfois dans la capsule du lobe antérieur, des petits amas de cellules épithéliales de type malpighien, pourvues d'épines intercellulaires, d'une couche basale et d'une membrane basale. C'est de ces amas cellulaires décrits par Luschka et Erdheim que la majorité des auteurs font originer les craniopharyngiomes (3, 23 et 24). Si plusieurs auteurs (5, 11, 12, 21 et 26) les considèrent comme de véritables vestiges de la poche de Rathke, beaucoup d'autres (1, 14, 17, 22, 23 et 25) voient dans ces îlots malpighiens des cellules hypophysaires altérées par métaplasie attribuable au vieillissement ou à une action mécanique quelconque. Ces îlots deviennent parfois microkystiques (25). Jusqu'à récemment on ne les avait décrits que chez des sujets âgés de plus de dix ans et leur fréquence était considérée comme plus élevée à partir de quarante ans : on les retrouve en effet dans six à treize pour cent des hypophyses d'adultes (25). En 1960, Goldberg et Eshbaugh (11) les ont cependant retrouvés chez quatre nouveaunés dont un prématuré et chez un enfant de deux mois. Cette constatation donne du poids à la théorie vestigiaire. Il ne nous appartient pas de définir la nature exacte des îlots malpighiens : de toute façon nous admettons avec l'ensemble des auteurs que le craniopharyngiome provient, d'une façon ou d'une autre, de vestiges de la poche de Rathke.

FACTEURS ÉTIOLOGIQUES

Les craniopharyngiomes constituent de trois à quatre pour cent des tumeurs intracraniennes (19 et 23) et 30 pour cent des tumeurs de la pituitaire (16). Ils sont plus fréquents durant l'enfance et l'adolescence, bien qu'il semble exister un second clocher dans l'incidence de ces tumeurs au cours des quatrième et cinquième décades de la vie (23). Ainsi sur 68 cas rapportés par Russell et Pennybacker (24), 22 survinrent à 50 ans et plus. Par ailleurs Zülch (29) a trouvé la plus grande partie de ses cas chez des malades âgés de 13 à 23 ans. Dans notre série, cinq des malades avaient 10 ans et moins lors de l'opération, le plus jeune étant âgé de deux ans. Les âges respectifs des quatre autres étaient de 16, 27, 39 et 57 ans.

Quant au sexe, la maladie apparaît, dans l'ensemble, un peu plus fréquemment chez des sujets masculins. Ainsi 16 des 23 cas rapportés par Wise et ses collaborateurs (27) sont des hommes et Zülch (29), parmi les cas qu'il a étudiés mentionne 65 hommes pour 42 femmes. Sept de nos neuf malades sont de sexe masculin.

ÉTUDE MACROSCOPIQUE

Les craniopharyngiomes peuvent se situer au-dessous ou au-dessus du diaphragme sellaire, selon toute probabilité d'après la position du vestige cellulaire d'où origine la tumeur. La forme intrasellaire pure est très rare et son existence est discutée (23). Notre série ne comprend aucun craniopharyngiome entièrement intrasellaire. Cependant, un cas faisant partie du matériel autopsique de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, a déjà été rapporté : il fut découvert chez un malade atteint de maladie de Whipple (10). Il s'agit d'une minuscule lésion d'environ trois mm dans son plus grand diamètre, intéressant la partie inférieure et postérieure de la glande pituitaire et apparaissant comme « une plaque indurée et calcifiée indépendante de la paroi cranienne ». À l'examen histologique, cette petite lésion scléreuse, calcifiée et ossifiée, développée dans une glande pituitaire passablement atrophique, comprenait un minuscule lambeau d'épithélium de type malpighien. Elle peut s'interpréter comme un kyste résiduel de la partie proximale de la poche de Rathke « qui se serait anciennement

rupturé et aurait déterminé une réaction inflammatoire maintenant organisée, calcifiée et ossifiée ». On peut aussi la considérer comme un kyste de la fente de Rathke avec métaplasie pavimenteuse et organisation secondaire à une rupture intrasellaire. Peut-être, enfin, s'agit-il d'un kyste épidermoïde modifié ? Cette lésion de nature discutable, de petite taille et n'ayant produit aucun symptôme proprement tumoral n'est pas comprise dans notre étude systématique.

Certains craniopharyngiomes sont à la fois intrasellaires et extrasellaires : ils prennent une forme « en sablier ». Une seule tumeur de notre série (cas III), a été considérée à l'opération comme étant partiellement intrasellaire, mais plusieurs autres viennent aussi en contact direct avec le tissu glandulaire dans les coupes histologiques.

Généralement, le craniopharyngiome origine au-dessus du diaphragme sellaire, au contact de l'arachnoïde. Notre série compte huit tumeurs qui selon toute apparence appartiennent à ce type. Les structures nerveuses et vasculaires qui entourent et surplombent la région sellaire sont susceptibles d'être comprimées ou étirées par la tumeur. L'expansion du craniopharyngiome est en effet le facteur primordial dans la production des symptômes. Celui-ci peut s'orienter vers l'arrière du chiasma optique et comprimer le troisième ventricule ou repousser le tronc cérébral en étirant les paires craniennes (cas II, IV et VII). La tumeur peut glisser sous le chiasma, en dissociant ses fibres et faire saillie entre les deux nerfs optiques, en les comprimant et les étirant à des degrés variables (cas I, V, VI, VIII et IX). Les artères cérébrales antérieures sont alors souvent déplacées. L'une de nos tumeurs (cas III) s'étale sous le chiasma et atteint latéralement les deux carotides internes.

Les craniopharyngiomes sont encapsulés et de volume variable. Ils sont presque toujours à la fois kystiques et solides ou bien ne forment qu'un kyste unique. Deux tumeurs de notre matériel ne sont faites que d'un seul kyste, d'une façon absolument certaine. L'une de ces tumeurs prélevée à l'autopsie mesure 3 x 2 x 2 cm et pèse 3,4 g. Son contenu est liquide jaunâtre et mucoïde. Deux autres craniopharyngiomes de notre série ont été décrits comme des kystes uniques à l'intervention. Quatre autres tumeurs sont à la fois solides et kystiques. Une seule semble complètement solide. À la coupe, elles présentent une surface plus ou moins spongieuse et de coloration rosée. On y trouve généralement une cavité d'assez grand diamètre, entourée de multiples cavités de moindre calibre (5). Ces cavités contiennent un liquide mucoïde et des grumeaux jaunâtres assez fermes et plus ou moins abondants. Des dépôts calcaires et des foyers d'ossification résultant de modifications dégénératives, peuvent apparaîtrent dans les portions solides ou les parois kystiques des craniopharyngiomes. Une radiographie du crâne montrerait des dépôts dans 80 pour cent des cas (19). Six de nos tumeurs présentaient des calcifications décelables à l'intervention.

ÉTUDE HISTOLOGIQUE

Avec Bailey (3) nous reconnaissons trois types histologiques de craniopharyngiomes : la forme adamantine, l'épithéliome pavimenteux simple et le kyste épithélial mucoïde. Bien que beaucoup d'auteurs ne distinguent pas de variétés histologiques de craniopharyngiomes et ne reconnaissent que la forme adamantine, l'étude de notre matériel nous a convaincus de la justesse des distinctions établies par Bailey.

Nous n'insisterons pas sur le kyste épithélial mucoïde car notre matériel n'en comprend aucune forme tumorale pure. Il apparaît comme un kyste peu volumineux toujours intrasellaire, limité par un épithélium cubique souvent cilié et rempli d'une substance mucoïde (3, 9 et 23). L'épithélium peut subir une métaplasie malpighienne (23). Ces formations, fréquentes à l'état microscopique et asymptomatique, atteignent très rarement un volume suffisant pour produire des symptômes et être considérées comme tumorales. On les assimile à des vestiges de la fente de Rathke. Dans la paroi scléreuse d'un de nos cas (cas VIII) d'épithéliome pavimenteux simple, il existe plusieurs petits kystes à contenu

muqueux et à épithélium cubique ou cylindrique, non cilié (figure 1) ; ces formations nous font soupçonner dans ce cas une participation vestigiaire de la fente de Rathke.

Les deux premiers aspects histologiques motivent une étude plus détaillée. Chacun de ces aspects peut se trouver à l'état pur dans certaines tumeurs mais ils se trouvent souvent associés. Nous considérons, de façon évidemment non absolue, comme formes pures celles où un matériel histologique suffisant nous a montré une structure monomorphe dans toutes les coupes examinées. Les caractères anatomiques principaux de nos neuf cas sont exposés schématiquement au tableau I.

Forme adamantine :

L'aspect adamantin est reconnu comme le plus fréquent. Dans notre matériel, il est seul présent dans trois cas (II, IV et V), il prédomine dans deux autres (I et III) et il existe dans quelques champs microscopiques dans deux des quatre derniers (VI, VII, VIII et IX). Cette forme est caractérisée par un épithélium pavimenteux stratifié de type malpighien disposé en larges cordons reposant sur une membrane basale et séparés par de très minces axes conjonctifs. La couche cellulaire basale est très colorable et tranche nettement dans les préparations histologiques (figure 2). Dans les zones bien conservées on retrouve des ponts intercellulaires. Au centre des cordons cellulaires le cytoplasme devient souvent grossièrement vacuolaire (figure 3). L'aspect général est le même que celui de l'adamantinome des maxillaires. Le tissu tumoral est cependant le siège de phénomènes régressifs importants et variés. D'abord, la vacuolisation cellulaire peut amener la nécrose des cellules intéressées et, par confluence des vacuoles, donner naissance à des kystes plus ou moins volumineux. Il existerait

TABLEAU I

Caractères anatomiques principaux des neuf cas

Cas	N° histo.	Localisation	État kystique	Aspect adamantin	Épithélium pavimenteux simple	Dyskératose	Dépôts calcaires	Granulome
I	14,458	En avant du chiasma entre les deux nerfs optiques.	Kyste à paroi épaisse.	+++	+	+++	+++	+
II	24,943	Sous le chiasma vers le tronc cérébral.	Kyste à paroi épaisse.	++++	—	+++	+++	+
III	53,584	Petite masse dans la selle turcique s'étendant vers les carotides.	Surtout solide.	Absent dans les coupes ; probable en raison du type des modifications secondaires.	+	++++	++++	+
IV	43,886,	À la partie postérieure et médiane du III^{e} ventricule.	Surtout solide.	++++	—	+	+	—
V	46,207	Au-dessous du chiasma et entre les deux nerfs optiques.	Kyste à paroi plutôt mince.	++++	—	++	++	+
VI	46,589	Entre les nerfs optiques	Kystes à paroi plutôt mince.	+	+++	++	++	—
VII	50,163 52,230 A 3381	Sous-chiasmatique Sous-chiasmatique Rétro et sous-chiasmatique.	Kystes à paroi mince avec nodules.	—	++++	+	—	—
VIII	54,832	En avant du chiasma.	Kyste à paroi mince.	—	++++	++	++	—
IX	19,090	En avant du chiasma entre les nerfs optiques.	Kyste à paroi mince.	+	+++	+	+	—



Figure 1. — (Cas VIII). Kyste limité par un épithélium pavimenteux qui prend un aspect assez typiquement malpighien. La paroi est scléreuse et la figure montre partiellement deux kystes à contenu muqueux et à épithélium cubique ou cylindrique. Nous considérons ce cas comme une forme mixte pavimenteuse et mucoïde. (Hémalun-phloxine-safran × 300).

un rapport entre ce phénomène et l'action d'une phosphatase alcaline (20) dans la couche malpighienne.

Dans d'autres zones tumorales des plages de cellules peuvent se nécroser et persister sous forme de globes ou d'amas lamellaires, gardant leur forme avec un noyau encore reconnaissable mais dépourvu de toute basophilie et un protoplasme pâle (figure 3). Cette dyskératose se fait sans présence d'une couche cellulaire granuleuse ; la cellule ainsi altérée est appelée » ombre cellulaire » ou « fantôme cellulaire « ; son aspect est identique à celui qu'on observe dans l'épithélium de Malherbe ou kyste sébacé momifié de la peau. L'action d'une estérase non spécifique et de la phosphatase acide serait associée à ces altérations (20). Fotakis (7) malgré l'absence de couche granuleuse considère ces modifications comme une kératose vraie.

Les amas de fantômes cellulaires sont par ailleurs souvent le siège de dépôts de sels calcaires (figure 4) : dans ces zones calcifiées se développe enfin parfois un processus d'ossification qui peut devenir important, comme ce fut le cas dans notre troisième observation. Enfin, ultérieurement, après toutes ces altérations, les grumeaux calcaires, les fragments tissulaires nécrotiques peuvent agir comme corps étrangers et donner naissance à une réaction granulomateuse à cellules plurinucléées ; des cristaux lipidiques peuvent s'accumuler dans ces régions (figure 4).

Le stroma conjonctif de la tumeur peut aussi se modifier : parfois, comme dans notre quatrième observation, on assiste à une tuméfaction œdémateuse des axes conjonctifs avec dégénérescence subséquente des structures et leur remplacement

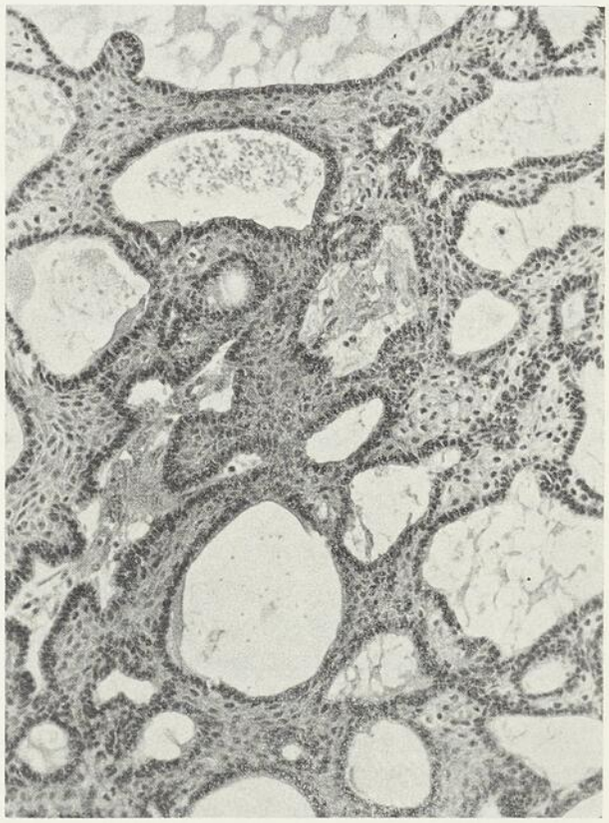


Figure 2. — (Cas IV). Cette image démontre bien l'aspect net de la couche basale dans les formes adamantines ; elle montre surtout bien la liquéfaction mucoïde des axes conjonctifs correspondant à la dégénérescence cylyndromateuse (H. P. S. × 300).

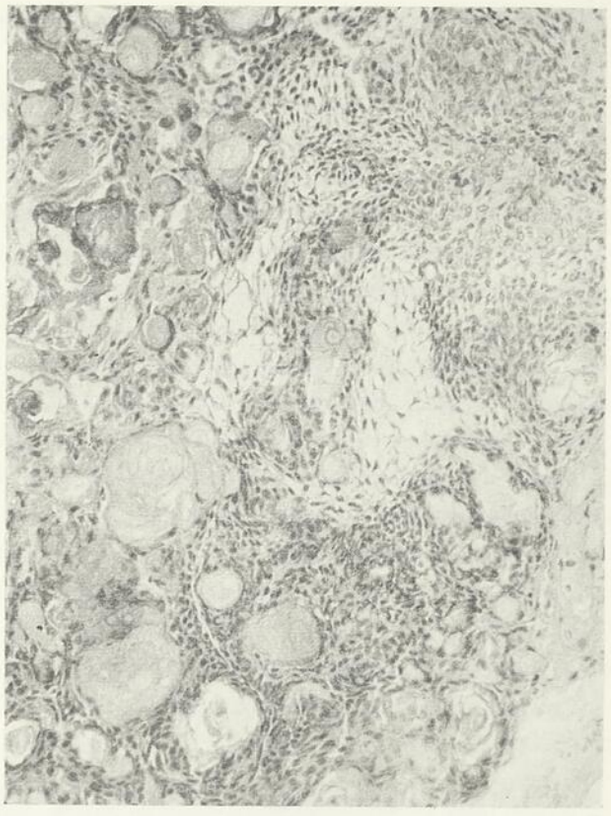


Figure 3. — (Cas V). Photo exposant un aspect assez classique de la forme adamantine, avec vacuolisation cellulaire au centre des cordons et avec formation de globes dyskératosiques où les cellules sont reconnaissables mais où les noyaux ont perdu toute basophilie. (H.P.S. × 300).

par de la substance mucoïde, le tout reproduisant typiquement l'altération caractéristique des cylindromes comme on les voit aux glandes salivaires (figure 2).

Nous n'avons pas observé dans notre matériel de structures histologiques suggérant la formation d'émail dentaire, tel que rapporté dans un cas par Zeitlin (28).

Existe-t-il des caractères histologiques permettant de différencier le craniopharyngiome adamantin de l'adamantinome du maxillaire ? Le noyau de la cellule de la couche basale serait plutôt central dans le craniopharyngiome, basal dans l'adamantinome (4 et 23). Les cellules basales du craniopharyngiome auraient tendance à devenir stratifiées et tel ne serait pas le cas dans l'adamantinome (8 et 23). Il s'agit là de minces critères que nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de façon satisfaisante. On a enfin établi des comparaisons (22) entre le craniopharyngiome adamantin et le carcinome basocellulaire cutané à évolution adamantinoïde.

Épithéliome pavimenteux simple :

Les tumeurs où domine cet aspect sont plus franchement kystiques : leur lumière est limitée par un épithélium pavimenteux où la couche basale n'est pas aussi nettement identifiable que dans la forme adamantine et peut même être absente. Les cellules peuvent avoir des ponts intercellulaires ; il n'y a ni couche granuleuse ni couche cornée. La paroi kystique forme souvent quelques petits nodules épithéliaux qui font saillie dans la lumière et sont faits de larges cordons cellulaires séparés par de minces axes conjonctifs (figures 5 et 6). Lorsque cet aspect domine les phénomènes dégénératifs kystiques intraépithéliaux ne sont pas évidents, la dyskératose est rare, de même que les calcifications, ossifications



Figure 4. — (Cas II). Phénomènes dégénératifs avancés de la forme adamantine. Des fantômes cellulaires disposés en globes ou en lamelles s'infiltrent de sels calcaires (apparaissant très foncés). Ces grumeaux sont compris dans un tissu granulomateux où on identifie des cellules géantes à corps étranger (H.P.S. × 300).

et granulomes pariétaux. L'épithélium peut se modifier et prendre une forme presque typiquement malpighienne.

La forme pavimenteuse nous a paru pure dans notre septième cas, dominante dans les cas VI et IX ; elle existe de façon minime dans les cas I et III.

Formes mixtes :

Comme nous l'avons mentionné ces différents aspects microscopiques peuvent exister à l'état pur dans un cas donné mais très souvent elles se trouvent associées dans des proportions variables (figures 7, 8 et 9). Tel fut le cas chez cinq de nos neuf malades. Habituellement ce sont les formes adamantine et pavimenteuse qui sont associées (cas I, III, VI et IX). Tel que mentionné, dans le cas VIII (figure 1) quelques kystes



Figure 5. — (Cas VII). Aspect à faible grossissement d'une forme pavimenteuse simple : elle apparaît comme un kyste à paroi mince revêtu par un épithélium pavimenteux de type malpighien qui s'épaissit par endroits pour former des nodules faisant saillie dans la lumière. Il n'y a pas de dyskératose, pas de calcification ni d'ossification. (H.P.S. × 56).



Figure 6. — (Cas VII). Vue à plus fort grossissement d'une plage solide provenant du même cas que la figure 5. La basale est moins accusée que dans la forme adamantine. Dans ce cas les espaces clairs sont péricellulaires et non pas intracellulaires comme dans la forme adamantine. Comparer avec la figure 3. Il n'y a pas de dyskératose ni de dépôts calcaires (H.P.S. × 300).

mucoïdes s'ajoutaient à une forme pavimenteuse simple. Il est à noter que, généralement, le passage d'une forme à l'autre est brusque ; cependant, parfois, une basale assez nette apparaît dans les zones pavimenteuses simples.

COMMENTAIRES

Nous ne sommes donc pas en présence de deux tumeurs distinctes mais plutôt d'aspects histologiques différents étroitement reliés entre eux et comprenant des images intermédiaires. Il faut par conséquent classer comme craniopharyngiome les épithéliomes pavimenteux simples et leur attribuer la même histogenèse qu'aux formes adamantines. Par contre un diagnostic différentiel s'impose avec le kyste épidermoïde ou cholestéatome qui peut se retrouver à différents en-



Figure 7. — (Cas VI). Forme mixte adamantine et pavimenteuse montrant le passage assez brusque de la première vers la seconde depuis le haut jusqu'au bas du champ. (H.P.S. × 56).

droits dans la cavité cranienne. Dans ce cas l'épithélium comprend une basale, une couche de Malpighi, une couche granuleuse et le contenu du kyste est fait de squames. Le tout réalise l'aspect classique du kyste épidermoïde tel qu'on l'observe à la peau. Notre matériel ne comprend aucun kyste épidermoïde de la région sellaire, sauf peut-être la lésion intrasellaire discutable mentionnée plus haut et observée chez le malade atteint de maladie de Whipple.

Les craniopharyngiomes ne présentent aucun signe cytologique de malignité et leur gravité dépend essentiellement de leur localisation stratégique (28). Ils compriment les structures adjacentes et fusent souvent dans le tissu nerveux, y déterminant des phénomènes de gliose (23 et 29). Il n'y a jamais de métastases.

Nous avons recherché les relations anatomocliniques entre les deux principaux aspects histologiques des craniopharyngiomes. Dans notre matériel il existe indiscutablement un rapport entre l'âge des malades et le type histologique dominant de la tumeur. Dans le tableau II où les malades sont classés d'après leur âge, il apparaît que la forme adamantine domine nettement chez les sujets jeunes alors que l'aspect pavimenteux simple s'observe essentiellement chez les malades plus âgés. Le petit nombre de nos cas ne nous autorise pas à conclure sur ce point, mais nous aimerions que cette corrélation soit vérifiée sur un plus grand nombre d'observations. On serait alors tenté d'expliquer ce phénomène par un vieillissement du vestige embryonnaire ou de la tumeur, vieillissement au cours duquel ce vestige perdrait plus ou moins sa capacité de reproduire l'aspect adamantin.

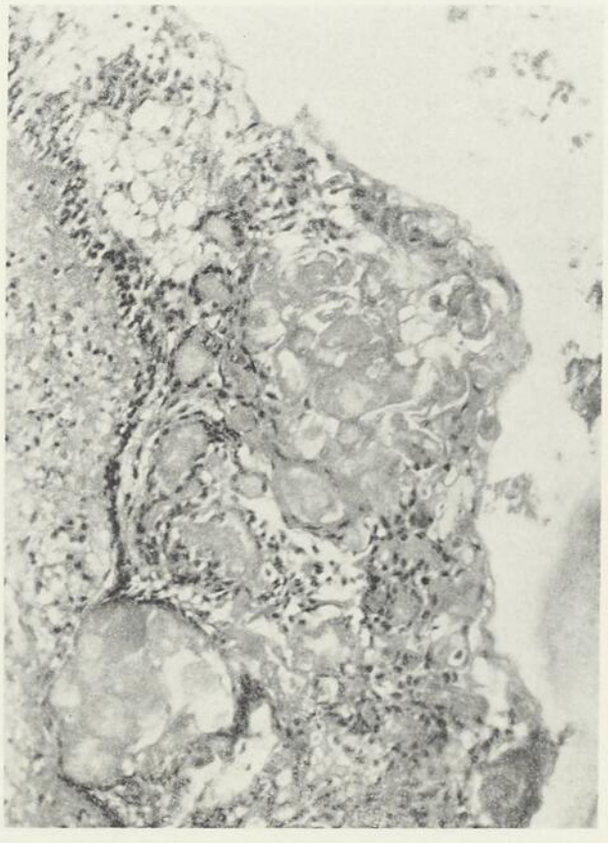


Figure 8. — (Cas VI). Partie gauche de la figure 7 plus grossie montrant les caractères adamantins du tissu (H.P.S. × 300).

TABLEAU II

Caractères histologiques dominants en regard de l'âge des malades

Âge	Aspect adamantin	Épithéliome pavimenteux simple	Momification calcification
2 ans (cas V).....	++++	—	++
4 ans (cas II).....	++++	—	+++
6 ans (cas IV).....	++++	—	+
8 ans (cas III).....	?*	+	++++
9 ans (cas I).....	+++	+	+++
16 ans (cas IX).....	+	+++	+
27 cas (cas VI).....	+	+++	++
30 ans (cas VII), 3 prélèvements.....	—	++++	—
57 ans (cas VIII).....	—	++++	++

* Nos coupes ne comprenaient qu'un petit lambeau pavimenteux simple mais le type de modification secondaire fait soupçonner une composante adamantine.

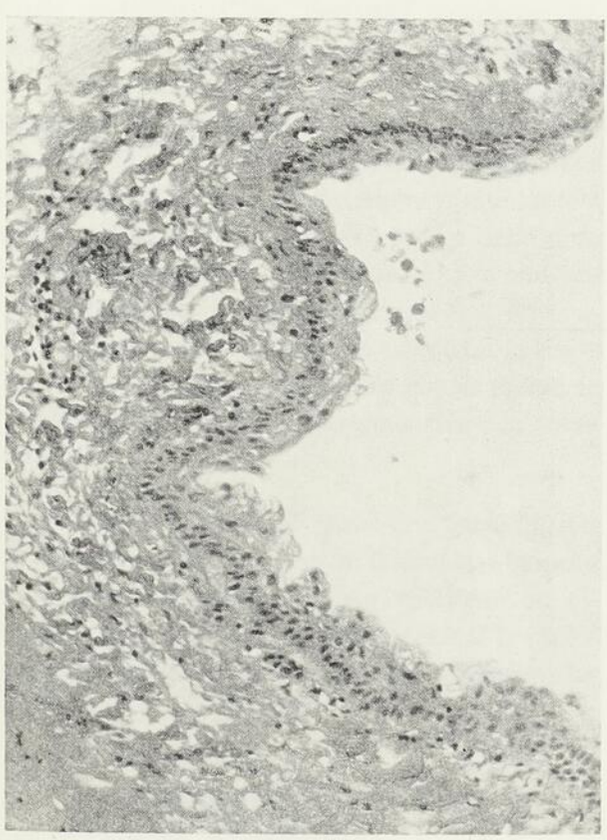


Figure 9. — (Cas VI). Image grossie de la partie droite de la figure 7 montrant la basale estompée et l'aspect malpighien du mince épithélium ; les phénomènes dégénératifs sont absents. (H.P.S. × 300).

RÉSUMÉ

Neuf craniopharyngiomes opérés font l'objet de cette présentation. À la lumière de la littérature, nous en avons discuté l'histogenèse et les caractères morphologiques macroscopiques et histologiques, ainsi que quelques corrélations anatomo-cliniques. Deux aspects histologiques, l'un adamantin et l'autre pavimenteux simple, souvent associés, constituent la grande majorité de ces lésions. Nous avons étudié les rapports réciproques de ces deux formes et mentionné leur incidence respective en rapport avec l'âge des malades, telle qu'observée dans notre matériel.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDERSON, W. A. D., Pathology, *C. V. Mosby*, St-Louis, pp. 990-993, 1961.
2. AREY, L., Developmental anatomy, *W. B. Saunders*, Philadelphie, pp. 225-226, 1958.
3. BAILEY, P., *in* PENFIELD, W., Cytology and cellular pathology of the nervous system, *P. B. Hœber*, New-York, pp. 1139-1143, 1932.
4. BERNIER, J. L., Tumors of the odontogenic apparatus and jaws *in* Atlas of tumor pathology, section IV, fascicle 10 a., *Armed forces Institute of pathology*, Washington, D. C., pp. 25-32, 1960.
5. CAMPBELL, J. B., et HUDSON, F. M., Craniobuccal origin, signs and treatment of craniopharyngiomas, *Surg., Gynec. & Obst.*, **111** : 183-191, 1960.
6. DUBREUIL, G., Embryologie humaine, *Vigot frères*, Paris, pp. 198-201, 1947.
7. FOTAKIS, M. S., Über die formale Genese von keratinformatikonem im kraniopharyngionem (Erdheim-tumor), *Deutsh. Z. Nervenheilk.*, **181** : 581-592, 1961.
8. FRAZIER, C. A., et ALPERS, B. J., Adamantinoma of the craniopharyngeal duct, *Arch. Neurol. Psychiat.*, **26** : 905-965, 1931.
9. FRAZIER, Chs. A., ALPERS, B. J., Tumor of Rathke's cleft (Hitherto called tumor of Rathke pouch), *Arch. Neurol. Psychiat.*, **32** : 973-984, 1934.
10. GAGNÉ, F., Maladie de Whipple : présentation d'un cas associé à une lésion hypophysaire, *Laval méd.*, **5** : 588-599, 1953.
11. GOLDBERG, G. M., et ESHBAUGH, E. D., Squamous cell nests of the pituitary gland as related to the origin of the craniopharyngiomas, *Arch. Path.*, **70** : 293-299, 1960.
12. HIRSH, O., Hypophyseal duct tumors (craniopharyngiomas) versus adamantinomas, *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **17** : 305-314, 1958.
13. INGRAHAM, F. D., et SCOTT, H. W., Craniopharyngiomas in children, *J. Pædiat.*, **29** : 95, 1946.
14. KERNOHAN, J. W., et SAYRE, J. P., Tumors of the pituitary gland and infundibulum *in* Atlas of tumor pathology, Section X, fascicle 36, *Armed force Institute of pathology*, Washington, D. C., pp. 58-76, 1956.
15. LEVER, W. F., Histopathology of the skin, *J. B. Lippincott*, Philadelphie, pp. 366-369, 1954.

16. LOVE, J. G., et MARSHALL, T. M., Craniopharyngiomas, *Surg., Gynec. & Obst.*, **90** : 591-601, 1950.
17. LUSE, S. A., et KERNOHAN, J. W., Squamous celle nests of the pituitary gland, *Cancer*, **8** : 623-627, 1955.
18. MASSON, P., Tumeurs humaines, *Librairie Maloine*, Paris, pp. 337-345 et 422-454, 1956.
19. MERRITT, H. H., Textbook of neurology, *Lea & Febiger*, Philadelphie, pp. 262-265, 1959.
20. NASU, H., On the histochemical demonstration of hydrolytic enzymes in craniopharyngioma (texte en allemand), *Frankfurt. Z. Path.*, **71** : 181-189, 1961.
21. NORTHFIELD, D. W. C., Rathke-pouch tumors, *Brain*, **80** : 293, 1957.
22. PICARD, E., REETERS, E. G., et MONJOIE, A. M., Le problème des rapports histogénétiques entre l'adamantinome, le craniopharyngiome et le baso-cellulaire à différenciation adamantoïde, *Bull. Ass. franç. Cancer*, **46** : 798-819, 1959.
23. RUSSELL, D. S., et RUBINSTEIN, L. J., Pathology of tumours of the nervous system, *Edward Arnold*, Londres, pp. 16-21, 1959.
24. RUSSELL, R. W., et PENNYBACKER, J. B., Craniopharyngiomas in the elderly, *J. Neurol. psychiat.*, **24**: 1-13, 1961.
25. SHANKLIN, W. N., The histogenesis and histology of an intertegumentary type of epithelium in the human hypophysis, *Anat. Rec.*, **2** : 1951.
26. WILLIS, R. A., The borderland of embryology and pathology, *Butterworth*, Londres, pp. 265-269, 1958.
27. WISE, B. L., BROWN, H. A., NAFFZIGER, H. C., et BOLDREY, E. B., Pituitary adenomas, carcinomas and craniopharyngiomas, *Surg., Gynec. & Obst.*, **101** : 185, 1955.
28. ZEITLIN, H., Adamantinomas of the hypophyseal stalk and sphenoid bone, *Amer. J. Cancer.*, **23** : 729, 1935.
29. ZÜLCH, K. G., Brain tumors, their biology and pathology, (american edition), *Springer*, New-York, pp. 213-218, 1957.

CYTOLOGIE VAGINALE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU COL *

André-B. MARQUIS, F.R.S.C. (C)
de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus

Depuis déjà quelques années, la radiation est devenue le traitement reconnu et le plus populaire du col utérin. Bien que la mortalité après cinq ans soit encore de 50 pour cent, elle est toutefois moindre que la mortalité chez les patientes opérées pour cette lésion. Dans les centres spécialisés, tel que le Radiumhemmet, à Stockholm, les meilleurs résultats après cinq ans donnent une survie d'environ 45 pour cent. Toutefois, les dernières expériences ont montré qu'environ 20 pour cent des cancers du col sont résistants à tout traitement par radiation. Il est possible, par conséquent, que ces patientes puissent bénéficier d'un autre type de traitement, en l'occurrence la chirurgie radicale. C'est pourquoi plusieurs investigateurs ont tenté de trouver une méthode pour déterminer, au cours du traitement radiologique, si la patiente est radio-résistante ou non. En effet, si l'on attend que l'état clinique nous prouve que la patiente en question est résistante à la radiothérapie, dans bien des cas ce délai aura été fatal à la patiente. Plusieurs auteurs ont tenté de déterminer la radio-résistance soit en évaluant l'apparence clinique ou en classifiant la lésion cervicale, mais cette méthode n'a jamais donné de renseignements précis et s'est montrée peu satisfaisante.

En 1945, Gluckman et Spear ont tenté de suivre les effets de la radiation en faisant des biopsies successives. Ils prenaient leur spécimen au niveau du rebord de la tumeur et jugeaient la radiosensibilité de la façon suivante ; ils divisaient les cellules en quatre groupes :

1. Les cellules en mitose ;
2. Les cellules cancéreuses restantes ;
3. Les cellules différenciées ;
4. Les cellules en dégénération.

* Reçu pour publication le 27 avril 1962.

Les cellules en mitose disparaissent très tôt après le début du traitement par radiothérapie. Les cellules cancéreuses persistantes demeurent plus longtemps, mais disparaissent aussi. Les cellules différenciées augmentent au début, mais disparaissent à la fin du traitement. Les cellules en dégénération augmentent au début et persistent. La précision de cette méthode dépend beaucoup de l'entraînement du pathologiste, et l'on constate que les résultats varient avec chaque individu. Aucun autre pathologiste jusqu'à ce jour n'a pu obtenir les résultats de Gluckman et de ses associés. La précision de son diagnostic se maintenait entre 80 et 86 pour cent.

En 1947, Ruth Graham a rapporté 73 cas pour lesquels elle avait étudié la réponse de la patiente à la radiation par des frottis vaginaux successifs. Elle prétend que les changements dans les cellules bénignes et malignes du vagin sont tellements marqués qu'il est possible d'établir un pronostic quant au résultat du traitement futur. Dans un frottis vaginal normal, il y a une grande variété de cellules épithéliales que l'on peut classer de la façon suivante.

Il y a d'abord les cellules basales qui sont petites, rondes, fortement colorées et basophiles avec un noyau large. La couche superficielle des cellules basales se compose de cellules plus larges avec un noyau ressemblant à celui de la couche profonde mais avec un cytoplasme plus transparent. La couche plus superficielle se compose de cellules cornifiées, qui ont un cytoplasme très abondant, se colorent peu et sont acidophiles. La proportion noyau-cytoplasme est grandement augmentée par rapport à celle des cellules basales. Entre les deux couches précédentes, il existe une troisième couche de cellules que l'on appelle précornifiées et qui ressemblent aux cellules cornifiées sauf qu'elles ont un cytoplasme basophile.

Sous l'influence de la radiation, l'effet le plus frappant dans les cellules basales est leur agrandissement énorme qui va jusqu'à trois fois leur volume normal. Toutefois les cellules conservent la même proportion noyau-cytoplasme. Ce changement apparaît dans les frottis aussi tôt que le deuxième jour du traitement ; en même temps on observe aussi une vacualisation mince du cytoplasme avec des formes cellulaires bizarres. Les cellules précornifiées augmentent aussi en volume jusqu'à trois fois et ceci dès le troisième jour et même parfois aussi tard que le quarantième jour. C'est pourquoi il est préférable de se baser plutôt sur les cellules basales. Quant aux cellules cornifiées, elles montrent des changements semblables à ceux que l'on rencontre dans les cellules basales.

Selon Ruth Graham, si 75 pour cent ou plus des cellules vaginales épithéliales bénignes montrent ces changements, la réponse à la radiation sera bonne. Si, par contre, 65 pour cent, ou moins, montrent ces changements la réponse sera pauvre. C'est ce pronostic de réponse aux radiations qu'elle représente par le sigle RR (*radiation response*). Parmi les 73 cas du cancer du col qu'elle a rapportés, 36 ont montré un bon RR et 37 un pauvre RR. Parmi les 36 bons RR, 28 sont vivantes, en bonne santé après cinq ans donnant ainsi une survie de cinq ans de 77 pour cent. Quant aux autres 37 cas, qui ont présenté un pauvre RR, 36 sont mortes donnant une survie de cinq ans, de 30 pour cent seulement.

Elle explique la différence énorme de survie entre les deux groupes par une variation dans la sensibilité des tissus normaux. Nous avons tous pu constater les différences dans les réactions de la peau et les complications secondaires à la radiation des tissus. La relation entre la cytologie et le pourcentage de survie de ces deux groupes peut signifier que la curabilité du cancer du col par la radiation dépend surtout de la radiosensibilité des tissus normaux. C'est pourquoi, si l'on peut prouver qu'une patiente est radiorésistante au tout début du traitement, on pourra alors opter pour un autre genre de thérapie tel que la chirurgie radicale chez les patientes qui n'avaient pas répondu favorablement à la thérapie par le radium. Dans certains cas, toutefois, la sensibilisation peut être améliorée par l'administration de certains médicaments. Les auteurs ont employé, soit du propionate de testostérone, à la dose de 25 mg trois fois par jour par la bouche, soit de l'α-tocophérol. Parmi les sept patientes ainsi traitées qui avaient au début un pauvre RR on a pu constater un changement dans les frottis et voir le RR redevenir bon.

Dans le but de déterminer la valeur et la précision de la méthode par frottis, on a réétudié des frottis vaginaux de cas de cancers du col reconnus, pris dans les dossiers du *Vincent Memorial Hospital*, à Boston. Les techniciens qui ont réétudié et classé ces frottis ne savaient rien de l'histoire clinique des patientes en question. Les résultats ont démontré, après classification, qu'il y avait des bons RR parmi ceux qui avaient été déterminés avant tout traitement. On constata aussi, dans ces frottis des changements, consistant dans une augmentation du nombre des cellules basales, avec les transformations décrites dans la première partie de ce travail. Le phénomène fut appelé *sensitization response* ou SR. Si l'on retrouve dix pour cent ou plus de cellules épithéliales non malignes, on peut donc en déduire que la patiente répondra de façon satisfaisante à la radiation. Par contre, si l'on ne retrouve que neuf pour cent ou moins de cellules basales, qui montrent ces changements, la réponse au traitement radiologique sera pauvre. On suggère donc d'essayer d'augmenter ou d'améliorer le RR, ou de procéder immédiatement à un traitement chirurgical radical chez ces patientes.

Les Graham affirment que leur méthode de pronostic est supérieure aux autres parce qu'elle est simple, facile à faire, et à la disposition de tous les médecins même dans les petits centres, et aussi parce que les frottis leur donneront un échantillon de toutes les variétés de cellules qu'elles soient malignes ou non. Ils ont élaboré une façon pratique de déterminer le RR en ne mesurant que les cellules épithéliales superficielles et non malignes. Cent cellules sont mesurées en microns : sur un frottis normal de préirrédiation, les mesures seront approximativement de l'ordre suivant. La

cellule la plus large mesure entre 70 et 80 μ. Le plus grand nombre de cellules sont d'environ 40 μ et le diamètre moyen est de 40 à 50 μ. Pour que l'on puisse dire qu'un frottis démontre un bon RR, il faut y retrouver une augmentation marquée de toutes ces mesures. La moyenne minimale est de l'ordre suivant. La plus grande cellule est de 100 μ. Le plus grand nombre de cellules mesureront environ 70 μ et la moyenne est au dessus de 70 μ.

Depuis la publication originale de Ruth Graham, des résultats semblables ont été rapportés par différentes écoles médicales au pays et à l'étranger. Étant donné que notre hôpital admet une grande quantité de patientes en gynécologie, nous avons cru utile d'y faire une étude dans ce sens. Avec la coopération des départements de pathologie, de gynécologie et de radiologie, nous avons institué une étude des cancers du col depuis janvier 1956. Tous les médecins traitants ont été priés de coopérer et d'y inscrire leur cas. Toutefois, le choix du traitement demeure la responsabilité du médecin traitant ; mais tous les cas ont été suivis à différents intervalles au moyen de frottis vaginaux. Le RR a été mesuré et enregistré. Les frottis vaginaux ont été pris selon le programme suivant :

Frottis n° 1 : Avant l'irradiation ;

Frottis n° 2 : Le 16e jour, c'est-à-dire après la première série de traitement radiologique et avant l'insertion de la première dose de radium ;

Frottis n° 3 : Le 26e jour, au cours de la deuxième série de traitement radiologique ;

Frottis n° 4 : Le 32e jour, avant la deuxième insertion de radium ;

Frottis n° 5 : Le 60e jour, c'est-à-dire le deuxième mois après le commencement du traitement ;

Frottis n° 6 : Six mois plus tard ;

Frottis n° 7 : Un an plus tard.

Le but de ce travail était d'étudier ces patientes et de les suivre pendant cinq à dix ans de façon à déterminer si oui ou non cette méthode avait une valeur pratique. Il est encore trop tôt pour pouvoir donner un résultat significatif après seulement un an d'étude. Ceci n'est donc qu'un rapport préliminaire.

Au cours de l'année 1956, on a admis 34 cas de cancer du col. Fait très intéressant à noter, quatre cas soit 11,7 pour cent furent diagnostiqués par frottis. Il n'y avait aucune lésion visible et le seul signe fut un frottis positif. Plusieurs autres cas ont été ainsi diagnostiqués depuis le 1er janvier 1957.

Les cas admis à l'étude comprenaient quatre cas au stade 0, 18 cas au stade 1, sept cas au stade 2, trois cas au stade 3 et deux cas au stade 4.

L'étude du RR donna les résultats compilés au tableau I.

TABLEAU I

Distribution des RR (« radiation response ») selon les stades

Stade	Nombre de cas	RR bon	RR pauvre	RR non établi
0	4	—	—	4
1	18	14	3	1
2	7	7	0	0
3	3	1	0	2
4	2	1	0	1
Totaux	34	23	3	8

On ne fit évidemment aucune étude de la cytologie vaginale au cours du traitement des cas de stade 0 parce qu'on les traita par hystérectomie simple. Il y eut 14 bons RR parmi les patientes stade 1 soit 77,1 pour cent. Trois cas ont montré un pauvre RR et l'épreuve ne fut pas faite dans un cas. Il y eut sept bons RR chez les patientes au stade 2, soit 100 pour cent. Il y eut un bon RR et l'épreuve ne fut pas faite dans deux cas chez les patientes atteintes d'un cancer au stade 3. Et finalement un bon et un pauvre RR chez les patientes qui avaient un cancer au stade 4. On peut aussi noter que plus de la moitié des cas appartiennent au stade 0 ou 1 alors que le traitement offre le plus de chances de guérison.

Dans le tableau II on compare les mensurations des cellules de deux patientes prises au hasard. La première a montré une très bonne réponse à la radiation, tandis que la seconde en a montré une

TABLEAU II

Mensuration comparée, en μ, des cellules de deux patientes

	1er frottis	2e frottis	3e frottis
Bon RR :			
Incidence moyenne	51	86	90
Diamètre moyen	50	69	140
Cellule la plus grosse	80	140	202
Pauvre RR :			
Incidence moyenne	45	68	55
Diamètre moyen	41	64	53
Cellule la plus grosse	67	96	110

pauvre. On notera que la patiente qui a montré un pauvre RR a subi, dès le début, une hystérectomie radicale avec lymphadénectomie pelvienne. On ne retrouva pas de tissu cancéreux dans les ganglions du bassin et la patiente était bien et apparemment guérie lors de la rédaction de ce travail. Quant à la patiente présentant un bon RR, on peut constater l'augmentation de volume des cellules durant le traitement par radiation.

CONCLUSION

Par cette méthode, à la portée de tous les médecins, on espère pouvoir déterminer le meilleur traitement pour chaque patiente atteinte d'un cancer du col. Dans cinq ou dix ans, l'observation suivie de ces patientes pourra peut-être nous permettre d'améliorer nos résultats dans le traitement de cette maladie.

RÉSUMÉ

Après un résumé sommaire de la littérature sur la cytologie vaginale en relation avec le traitement du cancer du col, l'auteur présente un rapport préliminaire de 34 cas dont le prognostic fut étudié par la cytologie vaginale.

PROPRIÉTÉS CONVULSIVES DU DIÉTHYLAMIDE DE L'ACIDE VANILLIQUE *

Note préliminaire

Guy LAMARCHE [1] et Jean-Cuy PATOINE [2]

L'action tonique sur la respiration et l'éveil du diéthylamide de l'acide vanillique (Emivan) est déjà bien connue. De nombreux et récents rapports ont souligné en particulier son action bénéfique sur la détoxication barbiturique et son utilité au cours de l'éveil anesthésique (1 et 3). Ginzel, le premier en 1952, attirait l'attention sur les propriétés analeptiques du diéthylamide de l'acide vanillique (2). Cet auteur attribua l'effet respiratoire de la drogue à son action sur le centre respiratoire bulbaire par stimulation des chémo-récepteurs du sinus carotidien ou encore par un blocage du flot descendant des influx inhibiteurs médullaires. Ginzel ne s'est attaché que très peu aux propriétés convulsivantes du produit et les compare à celles du métrazol. Les convulsions précédées d'agitation et de mouvements de marche, de myoclonies, se développent avec l'apparition d'une phase clonique généralisée suivie d'une phase tonique.

L'auteur souligne de plus que les manifestations convulsives sont présentes même après décérébration et décapitation et conclut que le diéthylamide de l'acide vanillique a une action autant corticale, sous-corticale que spinale. Notre attention a été particulièrement attirée par les manifestations convulsives décrites par Ginzel et aussi par les quelques vagues références des travaux cliniques à des accidents convulsifs non décrits, chez l'homme, et nous nous sommes proposés d'étudier les propriétés convulsivantes de l'Emivan par ses manifestations électrographiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons utilisé pour nos expériences 24 chats adultes préparés de trois façons différentes : animaux complets curarisés, encéphales isolés sectionnés en C2 et cerveaux isolés par section sus-colliculaire.

Toutes les approches chirurgicales, trachéotomie, sections de la moelle ou du tronc, implantation d'électrodes ont été effectuées sous anesthésie à l'éther et l'injection de la substance n'était faite qu'au moins une heure après cessation de l'anesthésie.

Pour l'enregistrement de l'électromyogramme, nous avons utilisé des vis de cuivre fixées dans la boîte cranienne et groupées par paires pour enregistrement bipolaire.

Pour l'enregistrement de l'électromyogramme, nous avons utilisé des aiguilles isolées dont le diamètre était de 200 microns, et pour l'électro-encéphalogramme des aiguilles hypodermiques en dérivation D II. Les appareils d'enregistrement ont été un encéphalographe ou un polygraphe tous deux de modèle Grass.

Les injections de curare ou de diéthylamide ont été faites par l'intermédiaire d'un appareil à microperfusion installé dès le début de l'expérience et débitant une solution de glucose à cinq pour cent.

RÉSULTATS

1. *Dose convulsive :*

La dose convulsive de l'Emivan s'est montrée très variable d'un animal à l'autre et indépendamment du type de préparation utilisée. Elle a varié de quatre à seize mg/kg injectés rapidement en une seule dose. La dose convulsive moyenne s'établit à huit mg/kg. Par contre de faibles doses répétées à intervalles réguliers ne produisent des convulsions qu'après cumulation de cinq ou six fois la dose moyenne. Dans la figure 1, nous avons illustré l'effet de ces doses répétées sur l'animal entier curarisé jusqu'à l'ap-

* Travail supporté par l'octroi USPH-B-3200.

1. Département de physiologie, Université Laval. *Fellow* de la *Canadian Life Insurance Officers Association.*
2. Département d'anesthésie, Hôpital de l'Enfant-Jésus.

parition de l'activité convulsive. Le premier groupe de tracés à gauche en haut montre l'électro-cardiogramme et l'activité électrographique corticale antérieure et postérieure une heure après cessation de l'éther. L'injection de doses répétées de un mg produit d'abord un aplanissement du tracé, suivi d'une augmentation de l'amplitude et synchronisation progressive des décharges quand, au dernier tracé, à droite en bas, la dose de 60 mg/kg a été atteinte au bout de 40 minutes.

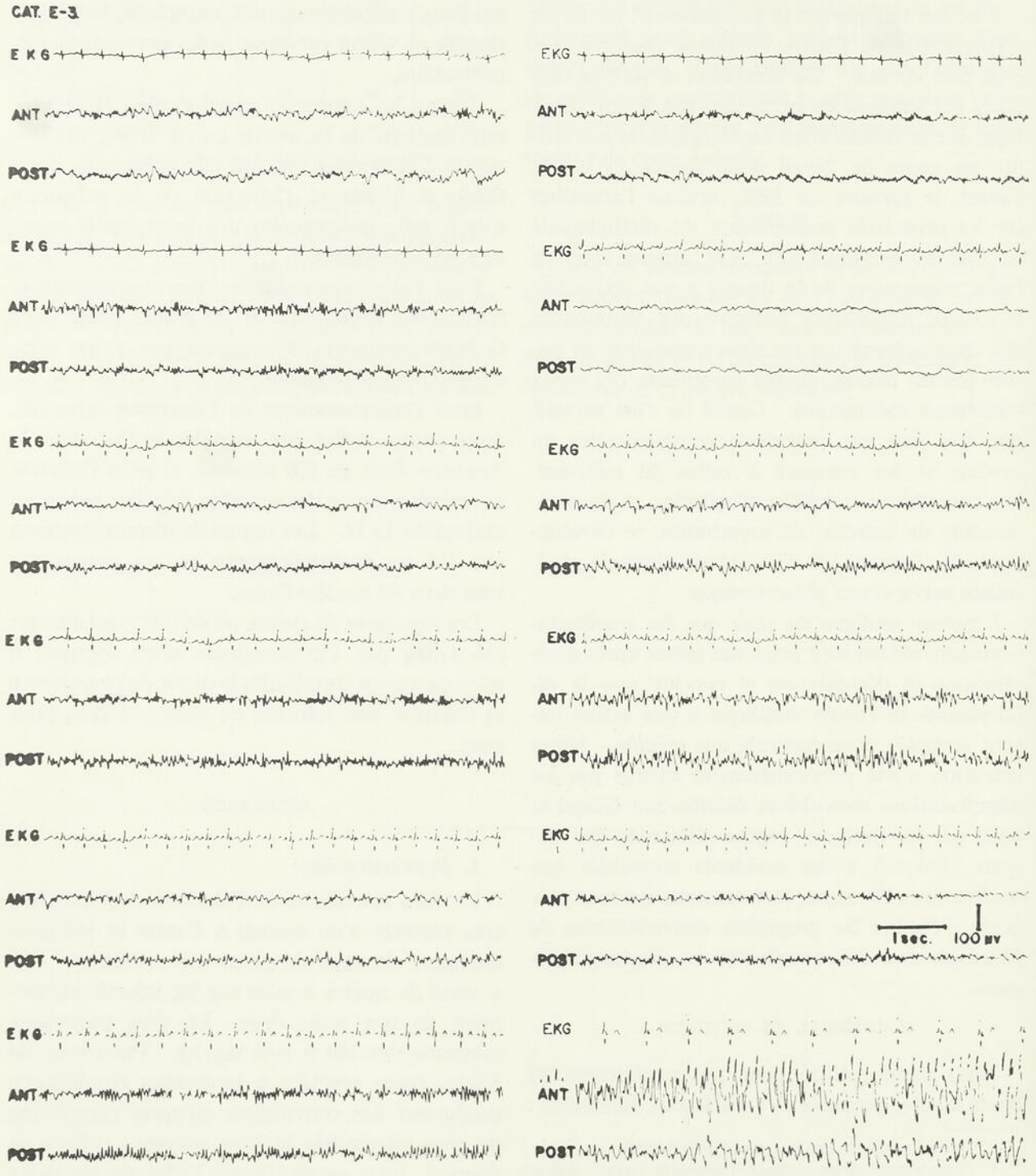


Figure 1. — Animal entier curarisé. Cette figure montre l'effet de doses répétées d'Emivan (1re injection tracé de droite, 1er groupe) jusqu'à l'apparition d'activité convulsive (dernier tracé, à droite). Voir texte.

2. *Animal intact curarisé :*

L'injection d'une dose unique convulsivante chez l'animal complet curarisé produit après quelques secondes un aplanissement du tracé électro-encéphalographique allant parfois jusqu'au silence total et quelques secondes plus tard une crise convulsive typique telle qu'illustrée dans la figure 2. Cette crise est constituée d'ondes rapides de 10 à 12 cycles/seconde rapidement croissantes en amplitude mais décroissante en fréquence. Les ondes rapides ralentissent progressivement, sont suivies d'ondes très lentes et de silence électrique. L'activité convulsive est diffuse mais fréquemment plus marquée dans les régions antérieures.

3. *Encéphale isolé :*

Chez l'encéphale isolé, une crise convulsive électrographique peut être provoquée de la même façon avec des doses équivalentes. Ce qu'il y a d'intéressant à noter chez l'encéphale isolé, c'est qu'une activité convulsive autonome se produit en même temps au niveau médullaire. Dans la figure 3, les deux premiers tracés illustrent une crise convulsive périphérique enregistrée par électro-myographie et par l'électrode électro-cardiographique (Emg-LG, EKG) tandis que l'activité du cortex n'est pas changée. Cependant, un peu peu plus tard l'inverse se produit, l'encéphale entre en crise tandis que la périphérie demeure silencieuse : ce que l'on peut observer dans la partie inférieure de la figure 3.

4. *Cerveau isolé :*

Chez l'animal décérébré, il est possible de produire de la même façon, une crise convulsive corticale, tandis qu'une activité convulsive autonome est produite aux niveaux inférieurs. La figure 4 illustre une crise corticale, chez le cerveau isolé.

5. *Activité périphérique :*

L'activité convulsive périphérique, chez l'animal décérébré ou encéphale isolé est uniquement tonique et ne comporte pas de phase clonique.

6. *Prolongation de l'activité :*

Une fois la dose convulsive atteinte ou dépassée, les crises se répètent pendant plusieurs minutes à intervalles presque réguliers. Elles

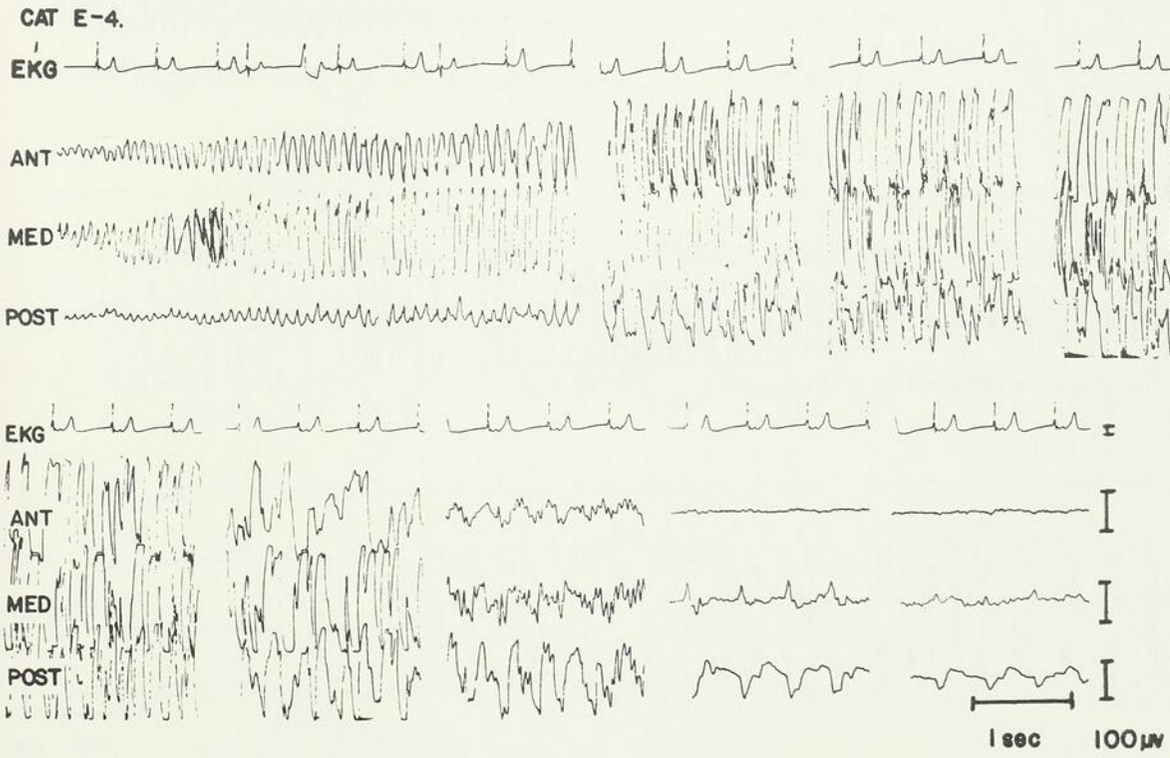


Figure 2. — Crise convulsive chez l'animal intact curarisé.

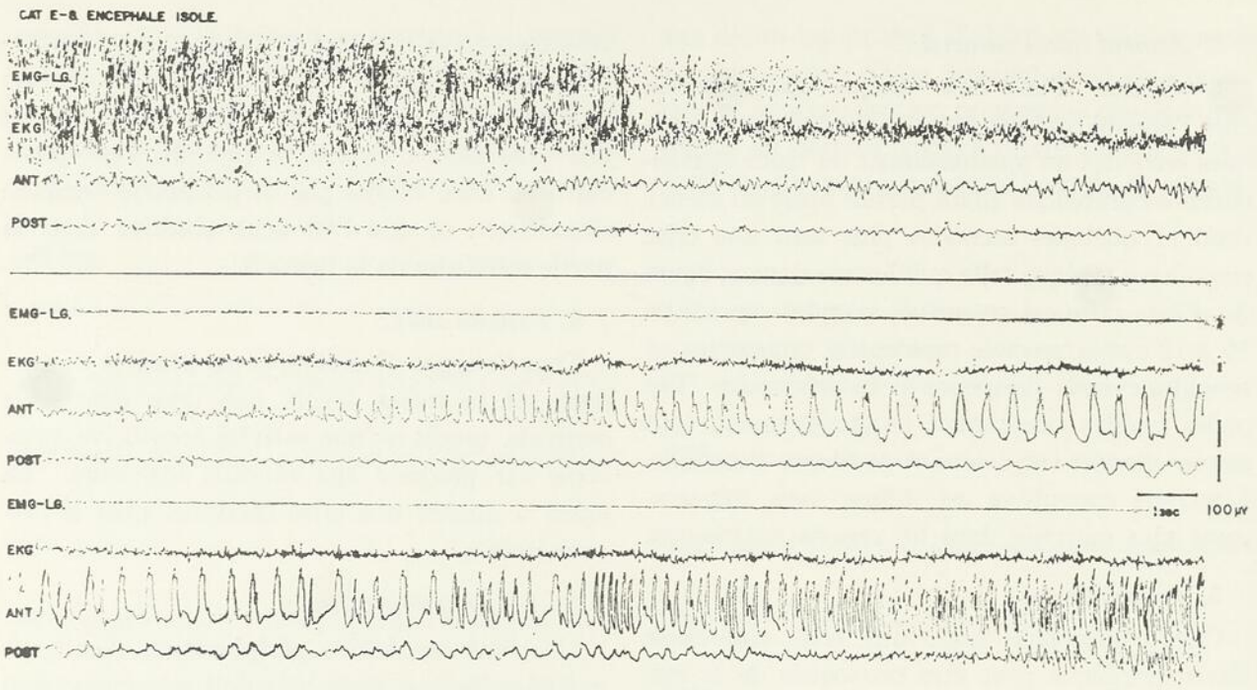


Figure 3. — Crises périphériques (Emg-Lg et EKG) et crises corticales (*ant-post*) chez un encéphale isolé. Les crises se développent de façon autonome.

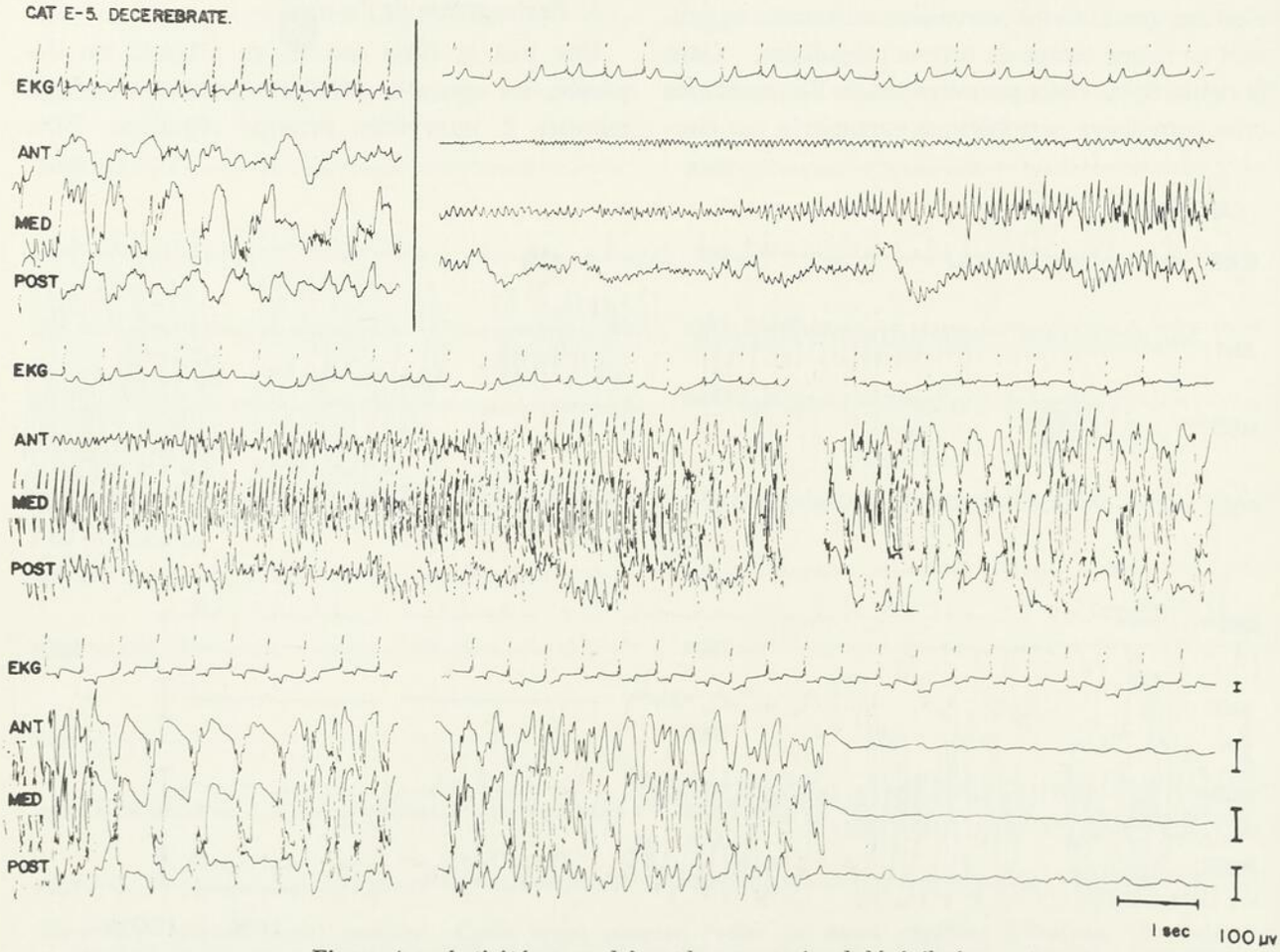


Figure 4. — Activités convulsives chez un animal décérébré.

peuvent être déclenchées par stimulation lumineuse chez l'animal décérébré, stimulation auditive chez l'encéphale isolé et par n'importe quel stimulus chez l'animal intact.

DISCUSSION

Cette étude préliminaire encore bien incomplète nous permet cependant de tirer quelques conclusions :

1. L'Emivan a des propriétés convulsives très importantes et ceci à des doses généralement inférieures aux doses convulsives du Métrazol. La dose convulsive de l'Emivan est variable d'un animal à un autre.

2. L'Emivan agit à tous les niveaux du système nerveux central et produit une hypersynchronie neuronale au niveau de la moelle, du tronc cérébral et du cortex. Il nous a été impossible, avec le type d'expériences utilisées, de déterminer si l'Emivan a une prédominance d'action à un niveau ou à un autre et qu'elle est la marche que suit l'activité convulsive chez l'animal entier.

3. La crise convulsive corticale ressemble beaucoup à la crise métrazolique. Cependant, la fréquence des décharges est habituellement inférieure à celle de la crise provoquée par le Métrazol (4).

4. Nous nous proposons dans la poursuite de ce travail de déterminer la marche de l'activité convulsivante, la prédominance possible d'un site d'action et une comparaison plus poussée avec l'action d'autres analeptiques tel que le Métrazol ou le Mégimide.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cole, G. N., Marles, A., et Baum, G. L., Barbiturate poisoning. Management with a new respiratory stimulant, *J.A.M.A.*, **174** : 156, 1960.
2. Ginzel, K. H., A new vanillin derivative with strong analeptic activity, *Wien. Ztschr. inn. Med.*, **33** : 16, 1952.
3. Slater, H. M., The use of vanillic acid diethylamide following out patient anæsthesia, *Anæsth. & Analg.*, **41** : 69, 1962.
4. Starzl, T. E. Niemer, W. T., Dell, M., et Forgrave, P. R., Cortical and subcortical electrical activity in experimental seizures induced by metrazol, *J. Neuropath. Exper. Neurol.*, **12** : 262-276, 1953.

LA SÉPARATION DES LEUCOCYTES DU SANG POUR LA RECHERCHE DES CHROMOSOMES

Technique d'association de la centrifugation et de la sédimentation *

Paul GENEST

département de pathologie,
Faculté de médecine, université Laval

La séparation des leucocytes du sang a fait l'objet de nombreuses recherches. Des techniques variées ont été proposées, notamment la sédimentation spontanée, l'utilisation des substances adjuvantes qui accélèrent la sédimentation des hématies (fibrinogène, dextran, polyvinyl-pyrrolidone) ou les agglutinants (phytohémagglutinine, hexadiméthrine), l'hémolyse, la centrifugation différentielle, la flottaison, etc. Dans certains cas, quand il est nécessaire de faire une séparation sélective, plusieurs méthodes sont combinées. Une des plus ingénieuses est l'association du pouvoir hémagglutinant de la phytohémagglutinine à la phagocytose de la poussière de fer par les polynucléaires, technique qui permet d'obtenir avec assez de pureté des éléments mononucléaires du sang. Une revue détaillée du problème a été faite en 1959 par Maupin (6).

La sédimentation des globules rouges, suivie d'une centrifugation à faible vitesse, est une méthode de séparation des leucocytes qui est recommandée (2 et 7) pour l'étude des chromosomes des cellules du sang. Nous avons, en effet, utilisé avec succès cette technique.

Du sang hépariné (0,2 mg/10 ml de sang) d'un donneur à jeun est abandonné à la température ambiante durant 90 minutes. Ce temps est d'ordinaire suffisant pour la sédimentation de la plupart des hématies. La centrifugation à 300 t.p.m. durant deux minutes complète habituellement cette sédimentation et le plasma surnageant est riche en leucocytes. Nous avons obtenu, avec vingt échantillons de sang traités par ce procédé, une moyenne leucocytaire de 10.970 cellules par mm^3 dans un plasma représentant 31,5 pour cent du sang total.

Depuis, cependant, l'observation de Nowell (8) que la phytohémagglutinine de Li et Osgood (5) stimule la mitose des leucocytes en plus d'agglutiner les hématies, cette substance est utilisée pour la séparation et la culture des leucocytes, soit seule soit associée à la méthode « magnétique » (3 et 4). On obtient ainsi non seulement une bonne récolte leucocytaire, mais en même temps l'élimination des granulocytes qui sont inutiles pour la recherche des chromosomes.

L'opinion des chercheurs sur l'efficacité de la phytohémagglutinine pour la séparation des leucocytes n'est pas unanime. Selon Li et Osgood (5), l'addition de 0,1 à 0,2 ml de l'extrait de haricot rouge (*Phaseolus vulgaris*) par cinq ml de sang a permis la séparation de 76,8 pour cent des leucocytes du sang total. Cette prétention n'est pas soutenue par Skoog et Beck (9), car, avec la phytohémagglutinine seule, ils n'ont obtenu que 37 pour cent des leucocytes totaux, mais lorsqu'ils l'ont associée au fibrinogène, ils ont réalisé une séparation de 80 à 90 pour cent du nombre total des leucocytes. Chen et Palmer (1) ont eu également des résultats sensiblement identiques à ceux de Skoog et Beck. Nos essais avec la phytohémagglutinine ont aussi été décevants.

Comme il est possible que des substances accélératrices de la sédimentation des hématies affectent, dans une certaine mesure, le mécanisme de la mitose, voire les chromosomes eux-mêmes, nous avons préféré essayer d'améliorer la technique de sédimentation associée à la centrifugation à faible vitesse qui nous a donné, jusqu'aujourd'hui, des

* Reçu le 20 août 1962.

résultats assez constants. En utilisant la modification suivante, le rendement a été sensiblement meilleur.

Du sang hépariné (nous préférons l'héparine au sel disodique de l'acide éthylène-diamine-tétracétique (E.D.T.A.) recommandé par certains auteurs) est centrifugé à 1 500 t.p.m. durant cinq minutes. Le plasma et le tapis leucocytaire (*buffy coat*) sont prélevés délicatement avec une pipette Pasteur afin d'entraîner un nombre minimum d'hématies. La suspension cellulaire est déposée dans un tube à centrifugation de 15 ml et laissée 90 minutes à la température du laboratoire (20°C.). Elle est ensuite centrifugée à 300 t.p.m. durant deux minutes. Il reste alors très peu de globules rouges dans la suspension leucocytaire. Le travail doit être fait dans les conditions d'aseptie recommandées pour la manipulation du matériel stérile. Cette méthode nous a permis d'obtenir 14,3 pour cent plus de leucocytes et 10,3 pour cent plus de plasma que la technique précédemment utilisée. Le tableau I montre les résultats comparatifs de la séparation des leucocytes de dix échantillons de sang traités par les deux techniques.

TABLEAU I

Résultats comparés de la séparation des leucocytes par chacune des deux méthodes

	Leucocytes/mm³	Leucocytes totaux	Plasma/sang
Sang total	7 900	100%	—
Plasma A (1)	10 250	40%	30,7%
Plasma B (2)	10 450	54,3%	41,0%

1. Sédimentation du sang suivie de centrifugation à faible vitesse.
2. Centrifugation à haute vitesse du sang, sédimentation du plasma et du tapis leucocytaire suivie de centrifugation à faible vitesse.

Plusieurs chercheurs conseillent de siliconer le matériel utilisé pour la séparation des leucocytes afin de diminuer l'adhésivité des cellules sur la paroi de verre. Comme le phénomène d'adhésivité est une caractéristique des polynucléaires et qu'il y a avantage de se débarrasser de ces éléments, l'utilisation de tubes non siliconés pour la séparation des leucocytes par la technique que nous préconisons est, au contraire, à recommander, car elle permet dans une certaine mesure, une séparation sélective.

Le rendement leucocytaire et plasmatique, par cette méthode, est satisfaisant pour l'étude des chromosomes des agranulocytes du sang. Les résultats que nous avons obtenus se comparent avantageusement à ceux qui sont rapportés par l'emploi d'autres techniques de séparation, notamment celle de la phytohémagglutinine (dont nous préférons n'utiliser que l'activité mitogène). Elle se recommande, en outre, par sa simplicité et le mérite de n'apporter, en plus de l'héparine, aucune substance étrangère à la suspension cellulaire.

RÉSUMÉ

Une centrifugation rapide du sang hépariné suivie de la sédimentation de son plasma et de son tapis leucocytaire, puis d'une centrifugation lente de ces derniers éléments, permet la récolte de plus de la moitié des leucocytes totaux dans un plasma qui représente 40 pour cent du sang total. Cette technique se compare avantageusement aux méthodes courantes de séparation des leucocytes pour l'étude des chromosomes de ces cellules du sang.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHEN, H. P., et PALMER, G. H., A method for isolating leukocytes, *Amer. J. Clin. Path.*, **30** : 567-569, 1958.
2. EDWARDS, J., Chromosomal abnormalities in Waldström's macroblobulinæmia, *Lancet*, **11** : 48-49, 1961.
3. HASTINGS, J., FREEDMAN, S., RENDON, C., COOPER, H. L. et HIRCHHORN, K., Culture of human white cells using differential leukocyte separation, *Nature*, **152** : 1214-1215, 1961.
4. LEVINE, S., Magnetic techniques for *in vitro* isolation of leukocytes, *Science*, **123** : 185-186, 1956.
5. LI, J. G., et OSGOOD, E., E., A method for the rapid separation of leukocytes and nucleated erythrocytes from blood or marrow with a phytohemagglutinin from red beans (*Phaseolus vulgaris*), *Blood*, **4** : 670-675, 1949.
6. MAUPIN, B., Techniques de séparation des globules blancs, *Rev. hématol.*, **14** : 250-265, 355-379, 333-486, 1959.
7. MOORHEAD, P. S., Communication personnelle.
8. NOWELL, P. C., Phytohemagglutinin : An initiator or mitosis in cultures of normal human leukocytes, *Cancer Res.*, **20** : 462-466, 1960.
9. SKOOG, W. A., et BECK, W. S., Studies on the fibrinogen, dextran and phytohemagglutinin methods for isolating leukocytes, *Blood*, **11** : 436, 454, 1956.

ALEXIS ST-MARTIN : SA VIE ET SON TEMPS

Sylvio LEBLOND

chef du Service de médecine,
Hôtel-Dieu Saint-Vallier, Chicoutimi

La Renommée, aux voies mystérieuses, a de ces caprices qu'elle peut utiliser un échec pour permettre à son auteur de la courtiser et, finalement, lui ouvrir toutes grandes les portes de son Temple.

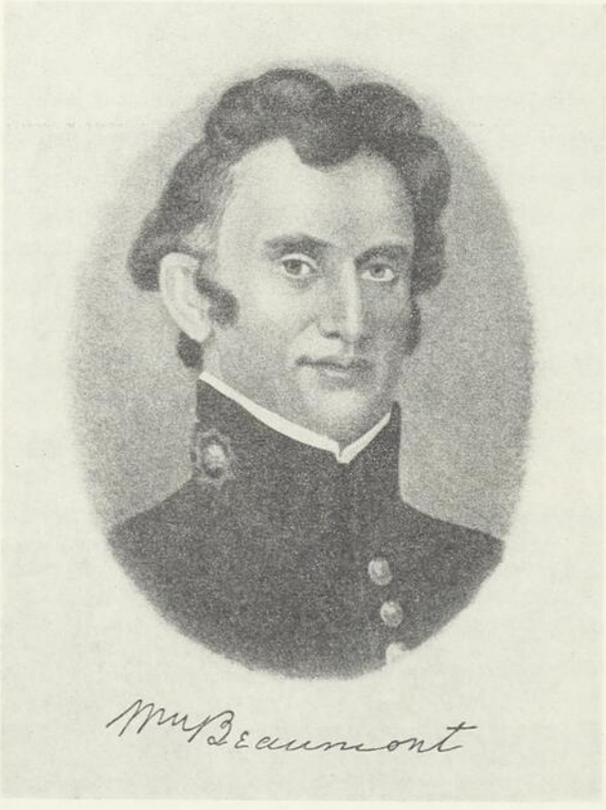


Figure 1. — Reproduction d'une photographie apparaissant dans *The life and letters of Dr. William Beaumont*, par Jesse S. Myer, A.B., M.D. (1939), avec la permission des éditeurs, C. V. Mosby and Company, St-Louis.

La fistule gastrique d'origine traumatique était fréquente au XIX^{e} siècle. Les chirurgiens avaient appris à réparer les blessures irrégulières, déchiquetées créées par les armes destructrices de l'époque.

William Beaumont, chirurgien militaire de l'Armée américaine, ne réussit pas à fermer la blessure d'Alexis St-Martin malgré toutes ses tentatives et de multiples espoirs. C'est ce complexe de culpabilité de la part du docteur Beaumont qui fit qu'il le garda sous ses soins, et sous son toit pendant plus d'un an, dans l'espoir de le guérir. Son esprit d'observation lui fit comprendre, cependant, qu'il se trouvait en présence d'une chance unique d'observer un organe, un viscère creux qui lui offrait l'occasion de l'observer directement, d'un viscère qui, en somme, lui parlait, lui démontrait sa façon de travailler, de répondre aux incitations psychiques ou alimentaires auxquelles il était exposé ou qu'on provoquait.

Ses moyens d'exploration étaient bien limités, mais son génie observateur lui permit d'établir les grandes données de la physiologie digestive, malgré les misères auxquelles le soumettait son



Figure 2. — Reproduction d'une peinture faite par Dean Cornwell, A.N.A., 1938, propriété de *Wyeth Laboratories*, Philadelphie, et reproduit avec la permission et la courtoisie de *Wyeth Laboratories*.

cobaye humain qu'était l'inconséquent Alexis St-Martin.

À cause de lui, l'illettré, l'alcoolique, le misérreux Alexis entra au temple de la Renommée, et son nom ne peut être dissocié de celui de William Beaumont et de l'Estomac.

St-Martin n'était pas né à Montréal, comme le dit Beaumont, mais à Berthier, le 18 avril 1794, comme le signalent les registres de cette paroisse.

Ses ancêtres, les Bidagan dit St-Martin, venaient de la Navarre, province du sud de la France. Il ne possédait pas de sang indien et n'était pas un métis comme on l'a écrit à certains endroits.

Très jeune, il devint un « voyageur », un « coureur des bois » au profit des trafiquants de fourrures. Beaucoup de ces coureurs de bois étaient des Indiens ou des métis, mais la plupart étaient d'origine canadienne-française. Le voisinage des Indiens a probablement concouru à faire croire que St-Martin avait du sang mêlé.

Il avait 18 ou 19 ans quand, au début de juin 1822, il arriva à Mackinac Island.

L'île de Michillimackinac, ou, plus court, Mackinac, était située entre les lacs Huron et Michigan, dans le détroit de Michigan. Les Jésuites et les explorateurs français la connaissaient bien. Joliet et Marquette s'y étaient arrêtés avant de partir pour le Mississipi. Les Anglais l'occupèrent après la conquête, mais finalement l'île devint possession américaine après le Traité de Paris de 1783. Déjà un poste de traite de la fourrure sous le régime français, Mackinac, était devenu, en 1817, le poste principal de l'*American Fur Company* que dirigeait John Jacob Astor, après la faillite de son grand projet Astoria. Son empire s'étendait aux régions des Grands Lacs Huron, Michigan et Supérieur et aux rives du Mississipi.

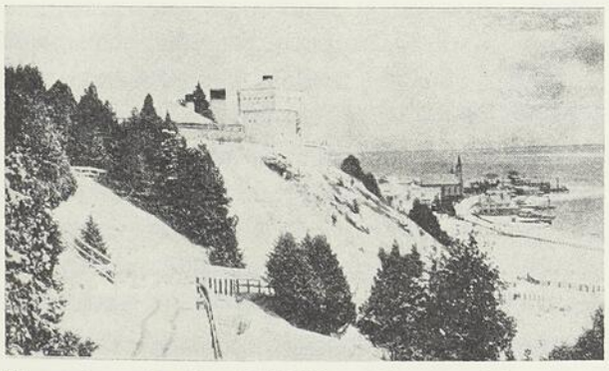


Figure 3. — « Le Fort Michillimackinac en hiver montrant un des *blockhaus* et à sa gauche l'hôpital et les quartiers du chirurgien. »
Reproduite de *The life and letters of Dr. William Beaumont*, par Jesse S. Myer, A.B., M.D., (1939), avec la permission des éditeurs, C. V. Mosby and Company, St-Louis.

Chaque année cette Compagnie engageait environ 3 000 gaillards, la plupart des Indiens, des métis, mais surtout des Canadiens français, de ces « Habitants » que la terre ne réussissait pas à fixer entre les limites d'une ferme, de ces coureurs d'aventure qui se trouvaient à l'aise sur les lacs et dans les grands bois.

En juin, ils se retrouvaient tous à Mackinac pour y livrer les fourrures amassées durant l'hiver et y recevoir leurs émoluments. Au sommet d'une falaise de 150 pieds s'élevait un fort sur cette petite île de sept milles et demi de circonférence. L'armée américaine y tenait garnison. Au pied de cette falaise, protégé par le fort, s'étendait le village, bâti sur la plage le long du détroit. Cinq cents individus y vivaient à l'année longue, des métis et des Canadiens, dans de petites maisons entourées de clôtures et de palissades pour se protéger contre les invasions des Indiens des rives voisines, incursions trop fréquentes malheureusement pour les habitants de l'île.

En juin, le village devenait le lieu de rendez-vous de tous les engagés qui rapportaient le fruit de leur chasse. L'*American Fur Co.* s'y transportait aussi avec tout son personnel, et la population montait brusquement de 500 âmes à 4 000 ou 5 000 individus, bruyants, affairés. Les maisons du village ne suffisaient pas à loger tout ce monde. Chacun, alors, y construisait sa cabane, son wigwam, sur la plage qui devenait une véritable fourmilière.

Un certain groupe, après avoir livré leurs fourrures, retiré leurs gages, retournaient dans leur famille. D'autres restaient à Mackinac, travaillant à l'assortissage des fourrures, leur empaquetage et leur expédition.

Le soir, naturellement, on fêtait, et souvent ces amusements bruyants tournaient en orgies ou

en batailles où les cris, les coups de pistolets, les rixes et les invectives se mêlaient. L'alcool aidant, les Indiens devenaient hystériques et batailleurs.

Des concours de force s'organisaient où les groupes ou « brigades » affrontaient leurs hommes forts. Le vainqueur du tournoi pouvait porter la « plume noire », insigne de sa puissance vis-à-vis de ses collègues. Ces *bullies*, ou porteurs de la plume noire exposaient leur championnat le soir. Les partisans des deux groupes s'échauffaient et, souvent, le tout finissait par une bagarre où les coups se multipliaient et des accidents survenaient qui requéraient les soins du médecin de la Garnison, à cette époque et, depuis 1820, le docteur William Beaumont.

Comme d'habitude, le 6 juin 1822, le village fourmillait d'activité. Alexis St-Martin, arrivé depuis quelques jours de son village de Berthier, nouvel engagé, grand, mesurant 5′8″, solide, bien bâti, âgé de 18 ou 19 ans, flânait au magasin de la Compagnie à une heure achalandée.

Près de lui se tenait un autre « voyageur » portant fusil. Sans qu'on sache trop pourquoi et comment, ce fusil était chargé et il se déchargea en plein ventre de St-Martin. Ses habits prirent feu et Alexis s'effondra comme une masse. On le crut mort. On l'étendit sur un matelas, on éteignit le feu et on tenta de le déshabiller. Le docteur Beaumont, mandé en vitesse, arriva peu après, nettoya la plaie, la pansa et il l'abandonna à son sort, sûr qu'il ne vivrait pas plus de 36 heures.

Le lendemain, Alexis vivait encore, et s'accrochait à la vie. Beaumont, tout étonné, le fit transporter dans le petit hôpital du Fort.

Une série de complications survinrent : abcès, ostéites costales, hernie du poumon gauche, de l'estomac ouvert et laissant passer les aliments ingérés, du suc gastrique. Après bien des soins et des inquiétudes de la part du docteur Beaumont, le blessé s'améliora, reprit ses forces, mais la plaie gastrique guérit en s'accolant à la paroi cutanée, et en laissant un clapet qui permettait à la paroi antérieure de l'estomac de s'ouvrir à l'extérieur et d'y décharger son contenu.

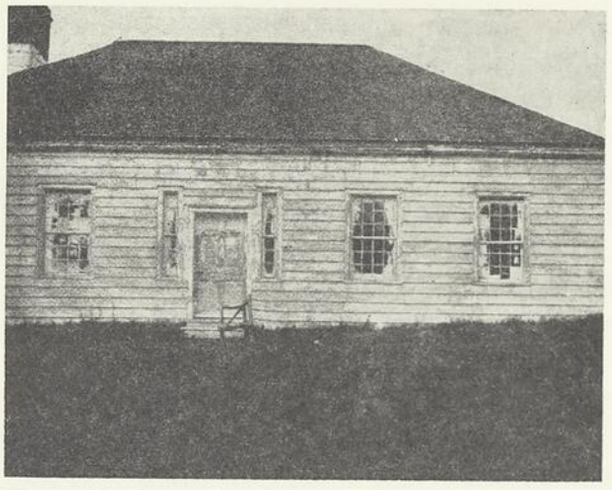


Figure 4. — Le petit hôpital du Fort, où fut amené Alexis, et où il passa sa longue convalescence.
Reproduit de *The life and letters of Dr. William Beaumont*, par Jesse S. Myer, A.B., M.D., (1939), avec la permission des éditeurs, C. V. Mosby and Company, St-Louis.

Beaumont, désespéré de son demi-succès, offrit un bon jour à Alexis de l'opérer pour fermer la fistule. Celui-ci, heureux d'être en vie, ne ressentant aucun malaise, préféra garder sa fistule.

Beaumont en prit son parti, mais en 1825, il devint intéressé à l'occasion qui se présentait à lui d'interroger l'estomac d'Alexis, de tenter d'en découvrir les fonctions à toute heure du jour et en toutes circonstances naturelles ou provoquées.

La population de Mackinac, qui, jusque-là, avait contribué financièrement à entretenir St-Martin, refusa de faire plus, et les autorités du comté et de la ville décidèrent de le retourner à Montréal. Les coffres du fond de secours étaient vides.

En avril 1823, Beaumont, ne voulant pas laisser partir ainsi un homme blessé malade qu'il avait en somme arraché à la mort, amena Alexis chez lui et se chargea de sa subsistance.

Ce n'est qu'en 1825 que le docteur Beaumont entreprit ses études de la physiologie gastrique, par une série d'expériences méthodiques et bien déterminées pratiquées à travers la fistule d'un Alexis récalcitrant, indocile, qui ne se prêtait pas facilement aux jeûnes prolongés, aux introductions de substances variées dans son estomac, aux extractions du suc gastrique, et du bol alimentaire à travers sa fistule, à garder pendant de

longues heures sous son aisselle chaude des éprouvettes contenant le chyme gastrique.

On riait de lui, au village et on l'appelait « l'homme au trou à l'estomac ». À plusieurs reprises il menaça de partir.

Son frère Étienne, engagé de l'*American Fur Co.* était venu le rejoindre à Mackinac. La femme de Charlé Charrette, un autre trappeur, la coquette Tite Laboise tournait à l'entour d'Étienne ; Charrette en était jaloux. Celui-ci, de plus, portait « la plume noire » de sa brigade. Un soir que celui-ci avait servi « du mangeur de lard, du St-Martin sans estomac, frère d'un homme qui a un trou dans le sien », à Étienne, celui-ci ne put se retenir et en fit voir de toutes les couleurs à Charlé Charrette qui perdit à la fois la face et « sa plume noire ».

Alexis en fut marri. Il en avait assez d'ailleurs de cette vie qu'il trouvait inutile, ennuyeuse et encombrante. À l'été de 1825, le docteur Beaumont obtint un congé et résolut de retourner dans son pays de Plattsburg, continuer tranquillement avec Alexis les expériences qu'il venait de commencer. Il n'avait pas prévu que, si près de la frontière, et de Montréal, Alexis pourrait lui fausser compagnie. C'est ce qui arriva. Celui-ci partit un bon jour sans tambour ni trompette. C'était en août 1825. Il revint à Berthier. Il se marie à Marie Jolly, de Sainte-Elisabeth, et repart pour le bois, cette fois pour le compte de la Compagnie de la Baie-d'Hudson, dans les pays des Indiens de l'Ouest.

Apparemment les affaires n'étaient pas florissantes pour Alexis et sa santé laissait à désirer, si on en croit les informations que fournit au docteur Beaumont, M. W. W. Matthews, agent de l'*American Fur Co.*, au Canada, qui l'avait retrouvé à La Chaloupe, à 12 milles de Berthier, où il vivait dans la misère.

Le docteur Beaumont avait publié ses premières observations, et Alexis, sans le savoir avait acquis une certaine renommée dans les milieux scientifiques. Il avait quand même refusé d'aller à New-York où le docteur Caldwell l'avait invité dans le but de permettre à celui-ci de poursuivre les expériences déjà commencées par le docteur Beaumont. En août 1829, le docteur Beaumont est attaché à Prairie-du-Chien, au Fort Crawford, sur le Haut-Mississipi. Alexis St-Martin y rejoint le docteur avec sa femme et ses deux enfants. Beaumont lui garantit 800 livres à part la subsistance à sa femme et à ses enfants.

Au printemps de 1831, Alexis retourne au Canada avec sa famille, en canot, à travers les lacs, les rivières, les bois et il arrive à Montréal près de deux mois plus tard. Il avait promis de revenir à Prairie-du-Chien.

Il revient effectivement, en octobre 1832, et cette fois un contrat fut passé en bonne et due forme devant le notaire Jonathan Douglas Woodward, de Plattsburg. Alexis s'engageait pour un an à se soumettre à toute exigence du docteur Beaumont où que ce soit. Celui-ci s'engageait d'autre part à lui fournir logement et subsistance et la somme de $150. dont $40. à la signature du contrat et $110. à la fin du terme de ce contrat. On était au 16 octobre 1832, et, Alexis, qui ne savait ni lire ni écrire, fit sa « croix ».

Le docteur Beaumont avait obtenu un nouveau congé et se préparait à partir pour l'Europe, soit en France et en Angleterre, avec Alexis, où on les invitait tous les deux avec insistance. Il aima mieux s'installer pendant six mois à Washington, où son vieil ami et protecteur, le docteur Lovell, chirurgien général des armées, lui promettait aide et assistance. Il y reprit ses expériences d'une façon assidue. Alexis fut engagé comme sergent-infirmier (*orderlie*) au Département de la guerre au salaire de $12.50 par mois, plus une allocation de $2.50 pour habits et .10¢ par jour pour sa subsistance. Il avait signé pour cinq ans. Jamais satisfait, toujours en quête d'argent, cet engagement soulageait d'autant le docteur Beaumont. En octobre 1833, le contrat signé avec celui-ci prend fin. Il s'engage pour une autre saison et accompagne le docteur Beaumont à New-York, auprès de qui il est « détaché » par les Autorités militaires. À New-York, ils deviennent tous deux des objets de curiosité dans les milieux scientifiques et sociaux. Aussi le docteur quitte-t-il cette grande ville fortement désappointé, se plaignant que ses engagements so-

ciaux l'aient fortement empêché de travailler à son aise.

Alexis apprend, en juin 1833, qu'il vient de perdre un fils Il retourne au Canada. Bien que toujours attaché aux armées américaines par son engagement, il exige encore davantage à son retour. Le docteur lui consent un nouveau contrat de deux ans pour $400, versés par tranches.

En 1834, dans un Mémoire qu'il présente au Congrès américain, le docteur Beaumont estime qu'Alexis lui a déjà coûté $4 000. en argent sans compter les tracas que celui-ci lui a causés par ses sautes d'humeur, ses exigences et ses instabilités.

Le docteur Charles T. Jackson, de Boston, dont le nom a été mêlé aux péripéties de la découverte de l'éther, invite, en 1834, Alexis à venir le joindre et se prêter à de nouvelles expériences Fidèle au docteur Beaumont, il refuse carrément de se soumettre à d'autres que celui-ci. Au printemps de 1834, Alexis va rejoindre sa famille à Berthier, après avoir promis au docteur Beaumont qu'il reviendrait, . . . mais il n'est jamais revenu. Il espérait que celui-ci ne pourrait se passer de lui, qu'il reviendrait le chercher et il en profiterait pour exiger davantage. Mais le docteur apprend, en 1837, de Monsieur Morrison, de l'*American Fur*, qu'Alexis vient de perdre un autre enfant, qu'il est pauvre, miséreux et ivrogne. Il l'abandonne à son sort, tout en espérant qu'un bon jour, Alexis, dans le besoin, lui reviendrait.

En 1849, le docteur Beaumont, alors retiré de l'Armée, vivait à Saint-Louis, à l'aise et honoré de tous. Il veut tenter un dernier effort pour mettre la main sur Alexis. La publication de son livre, en 1833 : *Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion*, l'avait fait connaître à travers le monde scientifique. Il recevait des invitations nombreuses d'Europe et, en particulier d'Angleterre, mais avec St-Martin. Il offrait à celui-ci un bon salaire et des fonds suffisants pour faire vivre sa famille. Au bout de trois ans, Alexis lui fit répondre qu'il était prêt à aller le retrouver aux conditions antérieures, mais il ne bougea pas.

En 1846, Alexis avait amélioré ses habitudes. Sans être un abstinent il buvait beaucoup moins. Il fait écrire au docteur Beaumont qu'il ne peut le rejoindre sans sa famille de cinq enfants et son épouse. D'ailleurs, fait-il écrire, il n'a pas besoin d'argent. À Montréal des médecins l'invitent.

Israël Beaumont, le fils du docteur, voyage au Canada, cette année-là, probablement à l'instigation de son père. Il retrouve Alexis vivant dans une cabane dont la porte est si basse qu'il s'y est frappé la tête en entrant.

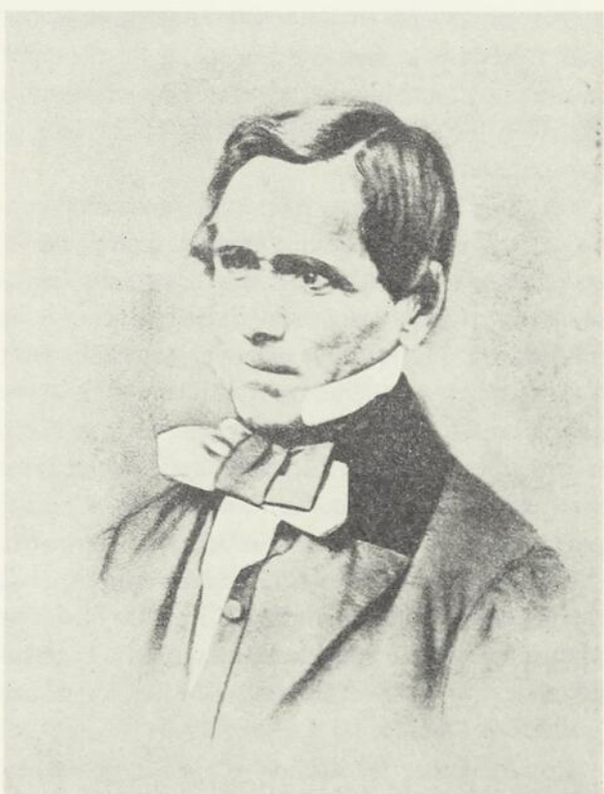


Figure 5. — Alexis St-Martin à l'âge présumé de 67 ans. Photographie présentée à Austin Flint, par le docteur C. G. Stanly, M.D., en 1871. Courtoisie du docteur H. M. Whelpley.

Reproduit de *The life and letters of Dr. William Beaumont* par Jesse S. Myer, A.B., M.D., avec la permission des éditeurs, C. V. Mosby and Company, St-Louis, 1939.

Le docteur W. G. Edwards, jeune médecin américain, étudiant à Paris en 1850, apprend au docteur Beaumont que Claude Bernard, le grand physiologiste français, l'invitait à Paris, avec Alexis, naturellement. Le docteur aurait bien voulu répondre à cette belle invitation, le couronnement de sa carrière. Il apprend de mon-

sieur Morrisson, qui lui sert toujours d'intermédiaire, qu'Alexis est bien prêt à rejoindre le docteur Beaumont pour $250. mais à la condition qu'on lui envoie immédiatement $150. Le docteur connaît bien son homme. Il lui offre $300., mais aucune avance. La réponse se fait attendre. Alexis avait disparu à l'automne et à son retour au printemps de 1851, il était trop malade pour faire le voyage. En octobre, après bien des instances, le docteur Beaumont lui envoie $100. et Alexis promet qu'il viendra à Saint-Louis au printemps prochain.

Le docteur Beaumont lui expose la possibilité qui existe qu'il puisse retirer du gouvernement américain une pension et un terrain de 80 à 100 acres et il lui offre en surplus $500. pour l'année, dont $300. en salaire et $200. pour subvenir aux besoins de sa famille. On était au 20 octobre 1852. La réponse se fait attendre, et, le 25 avril 1853, jour de la mort du docteur Beaumont, elle n'était pas encore venue.

La mort de celui-ci avait mis un terme à une longue association de 11 années entre ces deux êtres si disparates. Alexis, par la suite, se prête à des exhibitions savantes dans quelques écoles de médecine de l'Est américain.

En 1870, il vit à Cavendish, au Vermont, où vivent quatre de ses enfants mariés, pauvres et miséreux comme leur père. Il gagne sa vie à « bucher du bois de corde ». Il entretint des relations assez suivies avec la famille Beaumont, lui exprimant tout son attachement et ne se gênant pas pour demander de l'argent.

En 1879, on le retrouve au Canada. Il est vieux, malade et miséreux.

Harvey Cushing raconte dans sa biographie de Sir William Osler que celui-ci s'était fortement intéressé au phénomène Alexis St-Martin qu'il savait demeurer près de Montréal, et le *Montreal Medical Journal* du mois d'août 1879, rapportait que le fistuleux St-Martin, père de 20 enfants, vivait à Saint-Thomas de Joliette.

Un bon jour, au cours de ses leçons sur la physiologie de la digestion, il demanda à l'assistance qu'advenant le fait que St-Martin lègue à la postérité, après sa mort, son estomac et sa fistule, où devait-on les conserver ? « À McGill, répondit un étudiant ». — « Non », lui dit Osler. — « Ottawa », suggéra un autre. — « Non, » répondit encore Osler. Un autre suggéra le *Hunterian Museum*, de Londres. « Pensez-y donc sérieusement », répliqua Osler. « Au Musée de l'Armée américaine, va sans dire. » Un jeune irlandais, à la tête rousse, qui connaissait mal toute l'histoire probablement, demanda : « Pourquoi ? »

Osler se gardait d'aller chercher lui-même le précieux estomac à la mort d'Alexis. On le savait à Saint-Thomas et on l'attendait, mais, armé de fusils et prêts à tirer. Il en fut averti le jour même de la mort d'Alexis par un télégramme venant du médecin de l'endroit.

La crainte instinctive des Canadiens français pour l'autopsie et le sentiment extrême du respect du mort avaient provoqué cette réaction vis-à-vis cette tentative de mutilation.

Il fut enterré à Saint-Thomas de Joliette le 24 juin 1880. On le garda quatre jours avant de faire les funérailles. L'état de décomposition était tel qu'on dut garder le corps en dehors de l'église pour la cérémonie funéraire. La fosse avait huit pieds au lieu des six pieds habituels. On plaça sur la tombe deux pieds de pierre et six pieds de terre. Des amis et des parents y montèrent la garde, armés de fusils, pendant plusieurs jours et plusieurs nuits pour prévenir un enlèvement de cadavre, toujours possible à cette époque. Osler en fut fortement désappointé, on le conçoit.

Qu'était, en réalité Alexis St-Martin ? N'était-il que le vieux fistuleux, le vieux pécheur (*the old fistulous Alexis, the old sinner*) tel que l'avait qualifié Sir William Osler ?

Il était plus que cela. Il appartenait à ce groupe de Canadiens, nés sur la terre, nés de la terre, qui ne perdaient jamais contact avec elle. Habitant un vaste pays de lacs, de bois, de forêts, ils rêvaient tout jeunes des grands espaces. Les limites de leurs champs ne les retenaient pas et la culture de la terre non plus. Ils partaient tôt à l'aventure ne sachant ni lire ni écrire, comptant de mémoire, mais ils connaissaient presque d'instinct les remous et les méandres des rivières, les caprices des grands lacs. Les neiges et les

blizzards ne les effrayaient point. La forêt ne les engloutissait jamais. Ils étaient à l'aise et savaient où se terrait le gibier, ils pouvaient suivre ses allées et venues, connaissaient ses habitudes et ses réactions devant le danger. Ils n'étaient heureux que le fusil sur une épaule et la musette sur l'autre.

Alexis était un de ces « coureux des bois », un de ces « voyageurs » qui trouvaient leur bonheur et leur gagne-pain au profit des trafiquants de fourrure. Mesurant 5′8″, foncé de teint, bâti comme un chêne, à 19 ans, il partait pour l'aventure. Un malencontreux accident lui fabriqua une fistule à l'estomac qui l'immobilisa. Il sut gré au docteur Beaumont de lui avoir sauvé la vie, mais revenu à la santé il rêvait de son pays et des grands bois. Il disparut un bon jour, se maria et fonda un foyer. Il semble bien que sa blessure lui ait créé des ennuis et l'ait empêché bien des fois de se trouver du travail de trappeur et ait déterminé chez lui, sans aucun doute, des troubles de carence affectant sa santé. Il se mit à boire. Les revenus étaient minces, les enfants étaient nombreux, la misère était sordide, mais quand même il rêvait de la forêt et des lacs et évitait les travaux de la ferme.

Une fois il revint chez le docteur Beaumont avec sa famille. Il semble que sa femme, Marie Jolly, admettait mal de voir son homme se prêter pour vivre à ce jeu d'animal de laboratoire. Pour elle un homme doit vivre de ses bras, de ses jambes, de toute sa force musculaire. Le sien, son homme, passait des heures allongé, pendant que le docteur Beaumont lui jouait dans le creux de l'estomac. Elle grognait, Alexis tempêtait, et, il dut ramener sa famille au Canada.

Pauvre, il voulait toujours plus ; alcoolique, il voulait boire, ce que ne lui permettaient pas toujours les expériences que poursuivait le docteur Beaumont. Peu conscient de la Renommée qui l'attachait à celle du docteur Beaumont, il devenait de plus en plus exigeant, et ne pensait plus qu'à tenter d'obtenir plus d'argent dont il avait grand besoin sans se décider à retourner prêter sa fistule aux « caprices » du bon docteur et à quitter sa famille qui se multipliait.

Il mourut âgé quand même, dans son coin de pays, refusant de livrer à la postérité la pièce précieuse dont il était porteur et qui avait contribué à établir un chapitre de la physiologie digestive.

Son âge exact a toujours prêté à confusion. Les registres paroissiaux de Berthier le font naître le 18 avril 1794. Le 6 juin 1822, on lui attribue l'âge de 18 ou 19 ans, et non les 28 ans qu'il aurait dû avoir. Il en était à son premier engagement et n'était pas encore marié. Quand on sait qu'on partait jeune pour les grands bois et qu'aussi on se mariait jeune, il est plus plausible qu'il ait eu, en 1822, 18 ans que 28 ans.

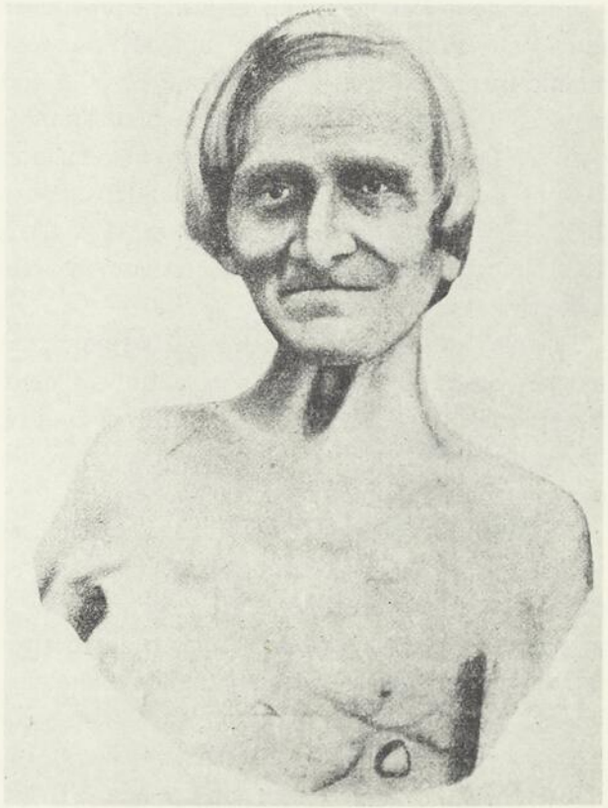


Figure 6. — Photographie d'Alexis St-Martin à l'âge présumé de 81 ans (photographie présentée par Sir William Osler).

Reproduit de *The life and letters of Dr. William Beaumont*, par Jesse S. Myer, A.B., M.D., avec l'autorisation des éditeurs, C. V. Mosby and Company, St-Louis, 1939.

En 1832, il signe pour l'Armée américaine et donne l'âge de 28 ans et non de 38 ans. À sa mort on lui donne l'âge de 83 ou 86 ans. Il n'en avait peut-être que 76.

Le docteur Beaumont a prouvé qu'il était assez bon observateur pour ne pas confondre un adolescent de 18 ou 19 ans avec un homme mûr de 28 ans. Alexis St-Martin lui-même n'avait aucun intérêt à se rajeunir de dix ans et, bien sûr, il n'a jamais pensé à le faire.

Il faut donc admettre qu'il a dû naître vers 1803 ou 1804, qu'il avait bien 18 ou 19 ans en 1822, et qu'à sa mort, ni lui, ni son entourage, ne savaient exactement son âge. Peu importe cependant. Il a, sans trop le savoir, rendu un service énorme à la science, et les expériences qu'a pu pratiquer chez lui le docteur Beaumont, ont permis à la médecine de comprendre les fonctions de l'estomac et, conséquemment, de rendre d'énormes services aux dyspeptiques, aux malades souffrant de leur estomac et à l'industrie pharmaceutique.

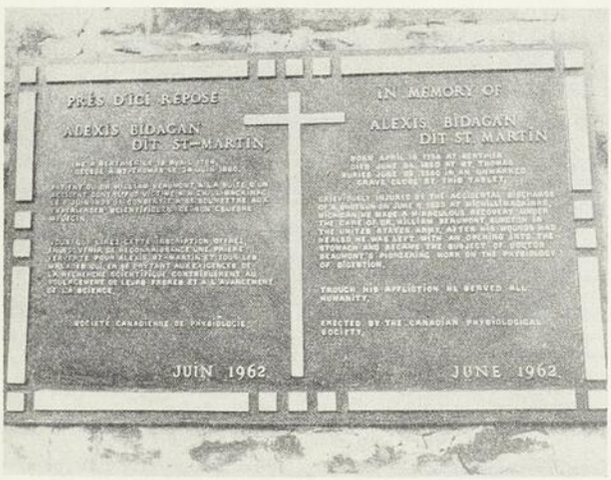


Figure 7. — Plaque dévoilée à Joliette, le 9 juin 1962, par les physiologistes du Canada, en l'honneur de Alexis St-Martin.

Il en a retiré peu de profits financiers trop attaché qu'il était à ses habitudes roturières d'homme des bois, se prêtant mal au travail qui aurait pu lui rapporter plus d'argent, peu disposé qu'il était à se prêter à des sacrifices et à des expériences qu'il jugeait peu dignes de sa condition d'homme.

Le 9 juin dernier, les physiologistes du Canada ont dévoilé une plaque commémorative à Joliette, rappelant la mémoire d'Alexis Bidagan dit St-Martin et sa participation à l'avancement de la science.

BIBLIOGRAPHIE

1. ASSELIN, C., Alexis St-Martin a vécu l'estomac ouvert, *Le Petit Journal* (Montréal), (10 juin) 1962.
2. BEAUMONT, W., Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion, *Lilly, Wait and Company*, Boston, 1834.
3. BEAUMONT, Q., Fac-simile of the original edition of 1833, together with a biographical essay : « A pioneer american physiologist » by Sir William Osler, *Dover Publications, Inc.*, New-York.
4. BENSLEY, H., Alexis St-Martin, *J. Michigan State Med. Sty.*, **58** : 738-741 et 765, (mai) 1959.
5. CAREY, F., Monument au docteur Beaumont, *La Presse* (Montréal), (12 juill.) 1954.
6. CUSHING, H., The life of Sir William Osler, *Oxford University Press*, 1940.
7. DENIS, F., St-Martin, l'homme à l'estomac au jour, *Le Petit Journal* (Montréal), (3 juin) 1962.
8. DRUMMOND, W. H., Complete poems, *McClelland and Stewart*, Toronto, 1926.
9. LANGLOIS, C., Il vécut 60 ans avec une « fenêtre » sur l'estomac, *La Patrie* (Montréal), (18 juillet) 1954.
10. LA PRESSE, Plaque dévoilée à Joliette : Hommage posthume à Alexis Bidagan, *La Presse* (Montréal), (11 juin) 1962.
11. MATCH, R., The window in St-Martin's stomach, *New Liberty*, (oct.) 1951.
12. METTLER, C., History of medicine, *The Blackiston Co.*, Philadelphie, Toronto, 1947.
13. MYER, J. S., Life and letters of William Beaumont, *The C. V. Mosby, Co.*, St-Louis, Miss., U.S.A., 1939.

SURVEY OF ORGANIZATIONS IN THE FIELD OF ALCOHOLISM IN CANADA — 1960

Morgan MARTIN, M.D., M.Sc.,[1] E. W. R. BEST, M.D., D.P.H.[2]
Gordon JOSIE, Sc.D., M.P.H.[3] and R. LEBLANC, M.D.

The purpose of this report is to record activity in the field of alcoholism during 1960. It is based on the first comprehensive survey of the field. The survey indicates what is being done, what is not being done and involvement or lack of involvement of various groups. There is need for more knowledge of the etiology of alcoholism and the best methods for meeting the problems. When more is known about this it may be possible to say which organizations should be in the field of alcoholism and what activities should be taking place.

* * *

The study was planned and performed by three Divisions of the Department of National Health and Welfare. The method was devised after discussions with such well known authorities in alcoholism as Dr. E. M. Jellinek and Mr. David Archibald. Alcoholism foundations supported by their respective provincial governments co-operated by providing lists of organizations in alcoholism.

* * *

A country-wide survey was done using a short questionnaire. Most of the questions were of the *yes-no* variety. The purpose of the questionnaire was to identify groups functioning in the field of alcoholism, the extent of their activities, and the nature and number of people in these organizations.

Some 2 250 questionnaires were distributed. The net was cast so widely that hospitals for children and homes for older ladies were included. The return was 64% after one follow-up letter.

There were 200 questionnaires indicating specific or special services in alcoholism of which 180 contained adequate data. Those from the remaining organizations indicated that these groups were doing very little work in alcoholism.

From the 180 questionnaires analyzed, eleven tables or sets of tables have been prepared. It will be seen that with the exception of Tables IX*c* and X*c* all are by type of organization.

The headings which follow are identified numerically with the relevant tables.

1. *Organizations in the field of alcoholism :*

While general hospitals accounted for 30% of the organizations in the field, it appears that a minority of Canada's general hospitals render a specific or special service in this field. Mental hospitals accounted for 10% of organizations and psychiatric units of general hospitals for 5%. A variety of other groups including foundations or clinics specially for treatment of alcoholism represented 20% of the organizations.

Some 14% of the organizations were educational only, indicating that the number offering treatment was 155.

2. *Sponsorship :*

Most organizations had a single sponsor — 27% provincial government, 27% private, 13% voluntary, 9% federal and 6% municipal. Of the 180 organizations, 54 were general hospitals providing various services, 40 were organizations specifically for the treatment of alcoholism and 25 were organizations for education.

1. Chief, Mental Health Division, Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada.
2. Chief, Epidemiology Division, Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada.
3. Principal Research Officer, Biostatistics Section, Research and Statistics Division, Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada.

3. *Areas of treatment activity :*

Most organizations had more than one area of treatment activity. The most frequently mentioned activity was medical treatment, especially drug therapy and individual psychotherapy. Some 120 organizations offered medical treatment with 85 organizations using drug therapy and 83 giving individual psychotherapy. Some 75 offered casework and 67 did group work or group psychotherapy.

4. *Research education and/or training :*

Of the 180 agencies, 89 offered instruction in dealing with alcoholics, with 70 active in public education and 45 offering specific training in management of alcoholism. (This totals more than 180 because some organizations were active in more than one of these three areas.) If those active in instruction and training are combined, it appears that 134 organizations were involved in these activities. Research activity was reported by 33 organizations.

5. *Training as a major function of the organization :*

Eighteen organizations or 10% reported training for work in the field as a major function. Thirty-one or 17% provided facilities where organizations could conduct courses in alcoholism.

6. *Organizations with beds :*

Table VI*a* shows that 100 organizations had 10 or more beds for general services including treatment of alcoholism. These institutions had 28 791 beds with some 80% of these in organizations with 500 or more beds (Table VI*b*). Some 1 074 beds or 4% were specifically designated for the treatment of alcoholism (Table VI*c*). It is apparent that the proportion of beds for alcoholics is as follows :

79% : organizations for the treatment of alcoholism,
11% : mental hospitals,
4% : general hospitals,
3% : prisons, jails, etc.

Of 16 342 patients treated in 1960, 60% were treated by organizations designated for the treatment of alcoholism, 15% by mental hospitals and 13% by general hospitals. However, 5% were treated in psychiatric units of general hospitals making the total for general hospitals 18%.

7. *Particular conditions treated :*

This table shows the numbers and percentages of organizations treating acute intoxication, alcoholism, but not alcoholic intoxication, polyneuritis, alcoholic gastritis and *delirium tremens*.

8. *Personnel associated with organizations in the field of alcoholism :*

Among the personnel, nurses, A. A. personnel, psychiatrists, general practitioners, social workers and clergy predominated. The range was from 44% for organizations using nurses (and others) to 34% for those using clergy (and others) (Table VIII*a*).

Table VIII*b* shows that of 1 841 personnel specifically assigned to work in the field of alcoholism, 25% were nurses, 22% clergy, 16% general practitioners, 9% A. A. personnel and 5% psychiatrists. The distribution of these personnel was 45% in general hospitals, 24% in organizations for the treatment of alcoholism and 17% in organizations offering education.

9. *Orientation courses :*

Table IX*a* shows that most organizations giving this type of course trained members of the professions of nursing, medicine, social work or theology.

Table IX*b* shows that of almost 6 000 personnel receiving orientation courses, 25% were nurses, 17% physicians and 9% were social workers. The length of orientation courses is seen in Table IX*c*.

10. *Formal courses :*

Formal courses in alcoholism were fewer than orientation courses. The disciplines of personnel receiving formal training were medicine, social work, nursing or theology (Table X*a*). Of the formally trained 36% were theologians, 32% social workers, 23% physicians and 6% nurses (Table X*b*).

The length of formal courses is indicated in Table 10*c*.

11. *Numbers of alcoholics, rates of alcoholism and numbers treated, 1960 :*

Table 11 records numbers, rates and percentages by provinces. Estimates of the total number of alcoholics in Canada and the total treated in 1960 are shown. It appears that only 7% of alcoholics were treated.

SUMMARY

Approximately 2 250 Canadian organizations were asked to complete a questionnaire to demonstrate the nature and extent of their activities in the field of alcoholism in 1960. The questionnaire and one follow-up letter yielded a 64% response, with 14% of these signifying a special service in the field of alcoholism. The others and the non-replies were excluded as having no significant interest, etc. In all, questionnaires from 180 organizations were adjudged as suitable for analysis.

The 180 organizations had 1 075 beds specially designated for the treatment of alcoholism and 1 841 personnel specifically assigned. Numerically, most of the organizations were general hospitals and most of the personnel were in general hospitals. However, most of the designated *beds* were in organizations specifically for the treatment of alcoholism and most of the *patients* were treated by these organizations. The total of 16 342 patients treated in 1960 represented 7% of the estimated alcoholics in Canada in that year.

This report is intended to record the situation regarding alcoholism as of 1960. It is hoped it may stimulate further specialized studies and surveys of a health problem increasingly important in Canada and in other countries.

TABLEAU I

Organizations active in the field of alcoholism by province

Type of Organization	Organizations by province												Per cent of the total
	Nfld.	P.E.I.	N.S.	N.B.	Que.	Ont.	Man.	Sask.	Alta.	B.C.	N.W.T.	Total	
1. General Hospitals	–	–	4	1	11	9	6	7	11	5	–	54	30,0
2. Psychiatric Units in General Hospitals [1]	–	–	–	–	2	3	2	1	–	1	–	9	5,0
3. Mental Hospitals	1	–	1	1	4	3	3	2	–	3	–	18	10,0
4. Mental Clinics	–	–	2	–	–	1	–	3	1	–	–	7	3,9
5. Organizations giving treatment to alcoholics	(1)	(2)	(2)	(1)	(11)	(11)	(1)	(2)	(6)	(3)	(–)	(40)	(22,2)
a) Foundations, Clinics, Hospitals	–	–	1	–	–	6	1	1	4	1	–	14	7,8
b) Domrémy [2]	–	–	–	1	6	–	–	–	–	–	–	7	3,9
c) A.A. & Lacordaires	1	2	–	–	4	2	–	1	1	–	–	11	6,1
d) Salvation Army	–	–	1	–	1	3	–	–	1	2	–	8	4,4
6. Other Health Centres	(–)	(1)	(–)	(1)	(2)	(2)	(–)	(2)	(1)	(2)	(2)	(13)	(7,2)
e) Nursing Stations	–	–	–	1	–	–	–	–	–	–	2	3	1,7
f) Medical Clinics	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	–	1	0,6
g) Health departments	–	1	–	–	–	1	–	1	–	–	–	3	1,7
h) T.B. & Chronic Hospitals	–	–	–	–	2	1	–	1	1	1	–	6	3,3
7. Organizations giving education re alcoholism	(2)	(1)	(6)	(–)	(5)	(6)	(1)	(1)	(2)	(1)	(–)	(25)	(13,9)
i) Temperance Societies	2	1	1	–	3	–	1	1	1	1	–	11	6,1
j) Armed Forces Stations	–	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	2	1,1
k) Nursing Schools	–	–	1	–	–	1	–	–	–	–	–	2	1,1
l Universities	–	–	1	–	1	3	–	–	–	–	–	5	2,8
m) Schools of Social Work	–	–	1	–	1	2	–	–	–	–	–	4	2,2
n) Department of Sociology	–	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	1	0,6
8. Prisons, Jails, Reformatories [3]	–	–	1	–	–	2	2	1	–	2	–	8	4,4
9. Industrial & miscellaneous organizations [4]	–	–	–	–	1	2	–	–	–	3	–	6	3,3
Total	4	4	16	4	36	39	15	19	21	20	2	180	100,0

1. Including 3 Departments of Psychiatry in Universities and 1 *clinique d'alcoolisme* in a hospital ;
2. Specialized hospitals and reception centres for treatment and rehaiblitation of alcoholics ;
3. Including one John Howard Society ;
4. Including Mission Houses and Friendship Houses.

Note : Percentages may not add exactly to 100,0 due to rounding.

TABLE II

Sponsorship of organization providing special service or program

TYPE OF ORGANIZATION	SPONSORED BY													TOTAL
	ONE ORGANIZATION					MORE THAN ONE ORGANIZATION								
	Fed. Gov.	Prov. Gov.	Mun. Gov.	Vol'ry Agency	Priv. Org.	Fed. & Mun. Gov.	Prov. & Mun. Govs.	Fed., Prov. & Mun. Govs.	Fed., Prov. & Mun. Govs. & Vol'ry Agency	Fed. & Prov. Govs. & Priv. Orgs.	Prov. Gov. & Vol'ry Agency	Prov. Gov. & Priv. Orgs.	Vol'ry Agency & Priv. Orgs.	Unspecified	
General Hospitals	5	11	9	7	15	–	1	1	–	–	1	2	–	2	54
Psychiatric Units in General Hospitals	2	3	1	–	2	–	–	–	–	–	–	–	1	–	9
Mental Hospitals	1	11	–	–	5	–	–	–	–	1	–	–	–	–	18
Mental Clinics	–	5	1	–	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–	7
Organizations treating alcoholics	2	7	–	12	9	1	–	–	–	–	2	4	3	–	40
Other Health Centres	4	3	–	2	2	–	–	–	–	–	–	–	–	2	13
Organizations giving education	2	2	–	2	10	–	–	–	–	1	2	2	1	3	25
Prisons, Jails, etc.	1	6	–	–	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–	8
Industrial, miscellaneous organizations	–	–	–	1	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	6
TOTAL	17	48	11	24	48	1	1	1	2	2	5	8	5	7	180
% OF THE TOTAL	9,4	26,7	6,1	13,3	26,7	0,6	0,6	0,6	1,1	1,1	2,8	4,4	2,8	3,9	100,0

TABLE III

Organizations active in treatment and clinical work

TYPE OF ORGANIZATION	TYPE OF TREATMENT AND CLINICAL WORK — EXCLUSIVE AND/OR COMBINED										NOT ACTIVE IN TREATMENT OR CLINICAL WORK
	Medical	Group Work	Individual Psychotherapy	Case Work	Spiritual	Recreational Therapy	Occupational Therapy	Drug Therapy	Other	Unspecified	
General Hospitals	51	7	23	12	12	11	7	32	3	1	1
Psychiatric Units in General Hospitals	8	3	8	6	4	6	6	8	1	–	1
Mental Hospitals	17	10	14	9	3	12	13	17	4	–	–
Mental Clinics	3	–	7	5	–	–	–	3	–	–	–
Organizations giving treatment of alcoholics	20	37	20	26	30	19	9	16	6	–	1
Other Health Centres	9	2	1	3	3	3	3	5	2	1	–
Organizations giving education re alcoholism	4	2	3	4	5	2	–	1	5	6	7
Prisons, Jails, etc.	3	6	4	6	5	1	4	3	2	–	–
Industrial and miscellaneous organizations	4	–	3	4	2	–	1	–	3	–	–
TOTAL	119	67	83	75	64	54	43	85	26	8	10
% OF THE TOTAL	66,1	37,2	46,1	41,7	35,6	30,0	23,9	47,2	14,4	4,4	5,6

TABLE IV

Organizations active in research, education and/or training

TYPE OF ORGANIZATION	AREA OF ACTIVITY — EXCLUSIVE AND/OR COMBINED					NOT ACTIVE IN RESEARCH, EDUCATION OR TRAINING
	Research	Instruction [1]	Training [2]	Public Education and Information	Area of Activity Unspecified	
General Hospitals	2	18	7	12	8	21
Psychiatric Units in General Hospitals	4	7	3	1	–	1
Mental Hospitals	4	10	5	4	1	3
Mental Clinics	1	3	–	4	–	1
Organizations giving treatment to alcoholics	14	24	20	29	4	1
Other Health Centres	1	–	–	4	5	3
Organizations giving education re alcoholism	3	20	8	13	1	1
Prisons, Jails, Reformatories	2	3	1	1	–	3
Industrial and miscellaneous organizations	2	4	1	2	2	–
TOTAL	33	89	45	70	21	34
% OF TOTAL (180) ORGANIZATIONS	18,3	49,4	25,0	38,9	11,7	18,9

1. Instruction of persons who will likely encounter alcoholics in their work.
2. Training of persons to work specifically with alcoholics.

TABLE V

Training in the organizations

TYPE OF ORGANIZATION	*Question :* Is training for work in alcoholism a major function of your organizations ? — *Answers*				*Question :* Does your organization provide training facilities or instructors for courses in alcoholism operated by other agencies ? — *Answers*				NUMBER WHO ANSWERED « YES » TO BOTH QUESTIONS	NUMBER WHO ANSWERED « NO » TO BOTH QUESTIONS
	Yes	No	No answer	Total	Yes	No	No answer	Total		
General Hospitals	1	51	2	54	2	51	1	54	–	49
Psychiatric Units in General Hospitals	1	8	–	9	–	9	–	9	–	8
Mental Hospitals	–	18	–	18	2	15	1	18	–	15
Mental Clinics	–	7	–	7	–	7	–	7	–	7
Organizations treating alcoholics	10	26	4	40	14	23	3	40	5	17
Other Health Centres	–	11	2	13	2	9	2	13	–	9
Organizations giving education	5	17	3	25	8	13	4	25	4	13
Prisons, Jails, etc.	1	7	–	8	2	5	1	8	1	5
Industrial, Miscellaneous organizations	–	5	1	6	1	4	1	6	–	4
TOTAL	18	150	12	180	31	136	13	180	10	127
% OF THE TOTAL	10,0	83,3	6,7	100,0	17,2	75,6	7,2	100,0	5,6	70,6

TABLE VI*a*

Organizations by bed-size group

TYPE OF ORGANIZATION	ORGANIZATIONS BY BED-SIZE GROUP								
	1–9	10–24	25–49	50–99	100–499	500+	Unspec.	No. Beds	TOTAL
General Hospitals	1	13	5	7	12	11	5 [1]	–	54
Psychiatric Units in General Hospitals	1	1	5	1	–	–	–	1	9
Mental Hospitals	1	1	–	2	3	8	1	2	18
Mental Clinics	–	–	–	–	–	–	–	7	7
Organizations treating alcoholics	2	8	3	6	2	–	3	16	40
Other Health Centres	2	–	1	–	3	–	6	1	13
Organizations giving education	–	–	2	–	–	–	5	18	25
Prisons, Jails, etc.	–	1	1	–	–	1	1	4	8
Industrial and miscellaneous organizations	–	2	–	–	1	–	–	3	6
TOTAL	7	26	17	16	21	20	21	52	180
% OF THE TOTAL	3,9	14,4	9,4	8,9	11,7	11,1	11,7	28,9	100,0

1. D.B.S. List of Canadian Hospitals, 1960, gives the number of beds for these 5 general hospitals as follows : 8, 19, 41, 301 and 1 672 beds, respectively.

NOTE : Percentages may not add to exactly 100,0 due to rounding.

TABLE VI*b*

Bed capacities of organizations by bed-size group [1]

TYPE OF ORGANIZATION	NUMBER OF BEDS BY BED-SIZE GROUP							PER CENT
	1–9	10–24	25–49	50–99	100–499	500+	Total	
General Hospitals	7	250	167	442	2 747	9 931	13 544	47,0
Psychiatric Units in General Hospitals	5	24	182	60	–	–	271	0,9
Mental Hospitals	9	14	–	131	550	11 938	12 642	43,9
Mental Clinics	–	–	–	–	–	–	–	–
Organizations treating alcoholics	17	105	80	448	290	–	940	3,3
Other Health Centres	7	–	39	–	614	–	660	2,3
Organizations giving education	–	–	62	–	–	–	62	0,2
Prisons, Jails, etc.	–	12	32	–	–	500	544	1,9
Industrial and miscellaneous organizations	–	22	–	–	106	–	128	0,4
TOTAL	45	427	562	1 081	4 307	22 369	28 791	100,0
% OF THE TOTAL	0,2	1,5	2,0	3,8	15,0	77,7	100,0	

1. For organizations that specified the number of beds.

NOTE : Percentages may not add to exactly 100,0 due to rounding.

TABLE VI*c*

Beds designated specifically for alcoholics and alcoholics treated, by bed-size group

TYPE OF ORGANIZATION	BEDS BY BED-SIZE GROUP OF BEDS FOR ALCOHOLICS					BEDS FOR ALCOHOLICS (*estimated*)		ALCOHOLICS TREATED (*estimated*)	
	1–9	10–24	25–49	50–99	100–499	No.	Per cent	No.	Per cent
General General Hospitals	20	23	–	–	–	43	4,0	2 134	13,1
Psychiatric Units in General Hospitals	5	–	–	–	–	5	0,5	811	5,0
Mental Hospitals	9	45	65	–	–	119	11,1	2 444	15,0
Mental Clinics	–	–	–	–	–	–	–	13	0,1
Organizations treating alcoholics	36	82	80	363	290	851	79,2	9 759	59,7
Other Health Centres	1	15	–	–	–	16	1,5	344	2,1
Organizations giving education	–	–	–	–	–	–	–	17	0,1
Prisons, Jails, etc.	–	–	32	–	–	32	3,0	550	3,4
Industrial and miscellaneous organization	8	–	–	–	–	8	0,7	270	1,7
TOTAL	79	165	177	363	290	1 074	100,0	16 342	100,0
% OF THE TOTAL	7,4	15,4	16,5	33,8	27,0	100,0			

NOTE : Percentages may not add to exactly 100,0 due to rounding.

TABLE VII

Organizations providing treatment for particular conditions by type of conditions treated

TYPE OF ORGANIZATION	CONDITIONS TREATED — EXCLUSIVE AND COMBINED							
	Acute Intox.	Alcoholism not acute intox.	Poly-neuritis	Alcoholic Gastritis	Delirium Tremens	Other	Un-specified	No. Conditions Treated
General Hospitals	48	37	24	37	36	17	–	–
Psychiatric Units in General Hospitals	7	8	5	7	8	3	1	–
Mental Hospitals	15	16	11	11	15	9	–	–
Mental Clinics	1	5	1	–	1	2	–	–
Organizations treating alcoholics	26	33	14	17	17	10	5	1
Other Health Centres	7	5	4	5	5	2	3	1
Organizations giving education	2	2	–	–	1	–	13	10
Prisons, Jails, etc.	–	5	1	1	3	4	–	–
Industrial and miscellaneous organizations.	3	4	–	1	2	–	2	–
TOTAL	109	115	60	79	88	47	24	12
% OF THE TOTAL (180)	60,6	63,9	33,3	43,9	48,9	26,1	13,3	6,7

TABLE VIII*a*

Personnel associated with organizations in the field of alcoholism

TYPE OF ORGANIZATION	Intern-ist	General Practi-tioner	Psychia-trist	Social Worker	Psycho-logist	Nurse	Clergy-man	A.A. Person-nel	Lacor-daire Person-nel	Teacher	Other	Un-specified
General Hospital	21	35	18	19	9	29	20	24	3	1	3	4
Psychiatric Units in General Hospital	8	3	9	8	8	8	3	6	1	–	1	–
Mental Hospitals	5	3	17	11	13	14	3	9	–	–	3	1
Mental Clinics	–	–	7	6	4	–	–	1	–	–	–	–
Organizations treating alcoholics	7	16	12	13	7	14	19	19	5	3	6	2
Other Health Centres	2	4	3	3	1	6	2	6	–	–	–	3
Organizations giving education.	3	4	5	3	–	2	8	2	1	6	4	11
Prisons, Jails, etc.	–	3	3	5	2	3	5	7	–	1	2	–
Industrial and miscellaneous organizations	3	3	–	1	1	3	2	4	–	–	2	–
TOTAL	49	71	74	69	45	79	62	78	10	11	21	21
% OF THE TOTAL (180)	27,2	39,4	41,1	38,3	25,0	43,9	34,4	43,3	5,6	6,1	11,7	11,7

TABLE VIII*b*

Personnel specifically assigned to work in the field of alcoholism

TYPE OF ORGANIZATION	NUMBER OF PERSONS BY TYPE OF PERSONNEL												
	Internist	General Practitioner	Psychiatrist	Social Worker	Psychologist	Nurse	Clergyman	A.A. Personnel	Lacordaire Personnel	Teacher	Other	Total	% of the Total
General Hospital	36	167	9	6	4	376	23	68	6	–	132	827	44,9
Psychiatric Units in General Hospitals	1	1	34	5	8	13	7	–	–	–	3	72	3,9
Mental Hospitals	3	3	25	10	5	35	–	3	–	–	–	84	4,6
Mental Clinics	–	–	6	4	3	–	–	1	–	–	–	14	0,8
Organizations treating alcoholics	8	100	14	26	10	25	102	32	69[1]	27	22	435[1]	23,6
Other Health Centres	2	2	4	2	–	12	6	4	–	–	–	32	1,7
Organizations giving education	1	7	5	3	–	1	269	5	1	8	7[2]	307[2]	16,7
Prisons, Jails, etc.	–	1	1	2	–	3	4	36	–	–	–	47	2,6
Industrial and miscellaneous organizations	3	4	–	1	1	2	–	9	–	–	3	23	1,2
TOTAL	54	285	98	59	31	467	411	158	76	35	167	1 841	100,0
% OF THE TOTAL	2,9	15,5	5,3	3,2	1,7	25,4	22,3	8,6	4,1	1,9	9,1	100,0	

1. An additional 4 001 were reported by the *Association Lacordaire et Sainte-Jeanne d'Arc*, of Hull.
2. An additional 2 075 were reported by the *Croisade diocésaine de Sobriété, Archidiocèse de Québec.*

NOTE : Some organizations reported fractions of personnel — these were disregarded.

TABLE IX*a*

Organizations conducting orientation courses

(By Type of Personnel Receiving Courses)

TYPE OF ORGANIZATION	ORGANIZATIONS GIVING ORIENTATION COURSES TO THE FOLLOWING TYPES OF PERSONNEL						
	Medical	Social Worker	Psychologist	Nurse	Theologian	Teacher	Other
General Hospital	8	3	3	10	2	2	1
Psychiatric Units in General Hospitals	4	1	2	4	–	2	–
Mental Hospitals	7	3	3	7	2	–	1
Mental Clinics	–	–	–	–	1	–	–
Organizations giving treatment	12	16	6	10	12	9	5
Other Health Centres	–	–	–	1	–	–	–
Organizations giving education	4	8	2	6	4	4	3
Prisons, Jails, etc.	–	–	–	–	–	–	1
Industrial and miscellaneous organizations	1	–	–	1	–	–	2
TOTAL	36	31	16	39	21	17	13

TABLE IX*b*

Number of persons receiving orientation courses
(By Type of Personnel) [1]

TYPE OF ORGANIZATION	NUMBER RECEIVING ORIENTATION COURSES BY TYPE OF PERSONNEL								
	Medical	Social Worker	Psychologist	Nurse	Theologian	Teacher	Other	Total Persons	Per cent
General Hospital	245	3	–	242	4	2	–	496	8,4
Psychiatric Units in General Hospitals	5	–	–	47	–	1	–	53	0,9
Mental Hospitals	91	6	4	165	75	–	–	341	5,8
Mental Clinics	–	–	–	–	1	–	–	1	0,02
Organizations giving treatment	378	363	17	909	166	176	2 192[2]	4 201	71,5
Other Health Centres	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Organizations giving education	263	127	–	52	14	19	16[3]	491	8,4
Prisons, Jails, etc.	–	–	–	–	–	–	130[4]	130	2,2
Industrial and miscellaneous organizations	25	–	–	40	–	–	96[5]	161	2,7
TOTAL	1 007	499	21	1 455	260	198	2 434	5 874	100,0
PER CENT	17,1	8,5	0,4	24,8	4,4	3,4	41,4	100,0	

1. For organizations that stated the number of persons who received courses.
2. Business and Industry 22, police 20, Management of an Alcoholism & Drug Addiction Research Foundation 250, Alcoholics 1 900 = 2 192.
3. Sociologist 1, Salvation Army 3, Students 10, Alcoholic Research 2.
4. Correctional Officers 130.
5. Industrial Supervisors.

NOTE : Percentages may not add exactly to 100,0 due to rounding.

TABLE IX*c*

Length of orientation courses (In Hours or Weeks)
(By Type of Personnel Receiving Course) *

TYPE OF PERSONNEL	NUMBER OF ORGANIZATIONS										
	HOURS										2 Weeks
	1–4	5–9	10–14	15–19	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	
Medical	13	2	4	1	–	–	1	–	–	–	–
Social Worker	5	3	2	4	2	–	–	1	–	–	1
Psychologist	2	1	1	–	–	–	–	1	–	–	1
Nurses	14	4	4	–	–	–	–	1	–	–	–
Theologian	5	1	–	2	1	–	–	1	–	1	–
Teacher	5	1	–	1	–	–	–	1	–	–	1
Other	4	2	2	1	–	–	–	1	–	–	–
TOTAL	48	14	13	9	3	–	1	6	–	1	3

* For organizations that specified the length of the courses given.

TABLE X*a*

Organizations giving formal courses
(By Type of Personnel)

TYPE OF ORGANIZATION	ORGANIZATIONS GIVING FORMAL COURSES TO THE FOLLOWING TYPES OF PERSONNEL						
	Medical	Social Worker	Psychologist	Nurse	Theologian	Teacher	Other
General Hospital	1	–	–	–	–	–	–
Psychiatric Units in General Hospitals	1	–	–	–	–	–	–
Mental Hospitals	2	–	–	2	–	1	–
Mental Clinics	–	–	–	–	–	–	–
Organizations giving treatment	4	5	–	4	5	2	–
Other Health Centres	1	–	–	–	–	–	–
Organizations giving education	1	3	–	2	2	2	–
Prisons, Jails, etc.	–	1	1	–	–	–	–
Industrial and miscellaneous organizations	3	1	–	–	1	–	–
TOTAL	13	10	1	8	8	5	–

TABLE X*b*

Number of persons receiving formal courses
(By Type of Personnel) *

TYPE OF ORGANIZATION	NUMBER RECEIVING FORMAL COURSES BY TYPE OF PERSONNEL							Total Persons Receiving Course
	Medical	Social Worker	Psychologist	Nurse	Theologian	Teacher	Other	
General Hospitals	7	–	–	–	–	–	–	7
Psychiatric Units in General Hospitals	50	–	–	–	–	–	–	50
Mental Hospitals	1	–	–	–	–	5	–	6
Mental Clinics	–	–	–	–	–	–	–	–
Organizations giving treatment	5	82	–	17	103	2	–	209
Other Health Centres	–	–	–	–	–	–	–	–
Organizations giving education	10	26	–	3	17	4	–	60
Prisons, Jails, etc.	–	–	–	–	–	–	–	–
Industrial and miscellaneous organizations	3	1	–	–	1	–	–	5
TOTAL	76	109	–	20	121	11	–	337
PER CENT	22,6	32,3	–	5,9	35,9	3,3	–	100,0

* For the organizations that specified the number of persons who received a formal course.

TABLE Xc

Length of formal courses (in Hours, Weeks, or Months)
(By type of personnel receiving course) *

TYPE OF PERSONNEL	HOURS									4 weeks	2 months	4 months	Total
	1–4	5–9	10–14	15–19	20–24	25–29	30–34	35–39	100+				
Medical	4	–	1	–	–	–	–	–	1[1]	1	–	–	7
Social Worker	–	2	–	1	–	1	–	–	1[2]	–	–	1	6
Psychologist	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1
Nurse	2	1	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–	4
Theologian	1	2	1	–	–	–	–	1	–	–	–	–	5
Teacher	1	1	–	–	–	–	–	1	–	–	–	–	3
Other	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1
TOTAL	8	6	2	1	–	1	1	2	2	1	1	2	27

* For organizations that specified the length of the courses given.

1. 220 hours.
2. 448 hours.

TABLE XI

Estimated number of alcoholics and rates per 100 000 adults, 1959 and 1960, and number and percentage treated in 1960 by province

PROVINCE	1959[1]		1960[1] PRELIMINARY ESTIMATES		1960	
	Number of alcoholics (*estimated*)	Rate of alcoholism per 100 000 adults	Number of alcoholics	Rate of alcoholism per 100 000 adults	Number of alcoholics treated[2] (*estimated*)	Percentage of alcoholics treated[3]
Newfoundland	2 560	1 150	1 920	850	66	3,4
Prince Edward Island	1 070	1 870	1 279	2 220	409	32,0
Nova Scotia	5 225	1 280	5 760	1 400	245	4,3
New Brunswick	3 410	1 070	4 050	1 260	47	1,2
Quebec	66 530	2 360	70 582	2 460	4 890	6,9
Ontario	90 520	2 450	95 105	2 540	4 932	5,2
Manitoba	9 810	1 830	12 150	2 250	560	4,6
Saskatchewan	6 500	1 235	6 820	1 290	802	11,8
Alberta	10 880	1 510	12 367	1 670	1 892	15,3
British Columbia	21 220	2 140	23 880	2 370	2 497	10,5
N. W. T.					2	
CANADA	217 500	2 110	233 920	2 240	16 342	7,0

1. Data supplied by the Alcoholism and Drug Addiction Research Foundation, Toronto (E.M. Jellinek, Sc. D.), in a letter dated December 13, 1961, addressed to Mental Health Division, Department of National Health and Welfare.
2. Data from the Survey of Organizations in the Field of Alcoholism in Canada.
3. Alcoholics Treated (Survey Report) as % alcoholics estimated by Dr. Jellinek.

LA NÉCROSE

Carlton AUGER, F.R.C.P. (C)
professeur titulaire de pathologie,
Faculté de médecine, université Laval

DÉFINITION

La nécrose est la mort cellulaire au cours des maladies. Dans certains états pathologiques, des groupes de cellules ou des tissus en entier peuvent mourir, se désintégrer et disparaître. La nécrose se distingue donc de la mort somatique, qui est la mort de tout le corps ou de l'organisme en entier. Elle est différente aussi de la nécrobiose, qui est la mort cellulaire physiologique. D'une façon générale, en effet, nos tissus sont faits de cellules, qui toutes naissent, vivent un certain temps et disparaissent. Ainsi nos cellules épidermiques se renouvellent continuellement, et celles qui arrivent en surface tombent régulièrement sous la forme d'éléments kératinisés et morts, les squames cutanées.

ÉTIOLOGIE

La pathologie humaine fournit de multiples exemples de nécrose et pratiquement toutes les causes de maladie peuvent être des agents de nécrose.

1. *L'ischémie :*

L'arrêt de la circulation dans un territoire tissulaire prive cette région de l'oxygène et des autres substances nécessaires à sa survie. Ainsi l'ischémie sera régulièrement suivie de changements nécrotiques, à condition cependant qu'elle survienne brusquement, autrement les tissus auront tendance à diminuer de volume, à s'atrophier.

2. *Les agents physiques :*

Au cours des traumatismes, les membranes cellulaires peuvent être endommagées et l'arrangement spatial des enzymes et de leurs substrats peut se briser. La chaleur intense dénature les enzymes intracellulaires et le froid détruit leur organisation; les agents actiniques, tels les rayons X, vont briser ou modifier les chromosomes. Tous causent de la nécrose.

3. *Les substances chimiques :*

Des produits chimiques divers endommagent totalement la cellule ou encore bloquent l'activité d'un enzyme vital ; certains agissent comme les rayon X et attaquent surtout les chromosomes. Ce sont de forts agents de nécrose.

4. *Les agents biologiques :*

Les parasites, les protozoaires, les bactéries et les rickettsies sont aussi des causes fréquentes de mort cellulaire. Leurs produits ou fractions toxiques, dont les mieux connus sont les endotoxines et exotoxines des bactéries, sont parmi les plus puissants facteurs nécrosants. Les virus, quand ils envahissent une cellule et s'y multiplient, fréquemment la tuent.

6. *Les états d'hypersensibilité* :

Le complexe antigène-anticorps forme parfois un produit toxique, dont la présence peut se manifester par de la nécrose. Dans la maladie sérique, par exemple, l'hypersensibilité au sérum de cheval se traduit en partie par une nécrose massive de la paroi de petits vaisseaux, de l'angéite nécrosante.

DONNÉES FONDAMENTALES

Une cellule qui meurt ne change pas subitement d'aspect. Aucune altération morphologique nous permet de reconnaître sur le champ son passage

de l'état vivant à la mort. Ceci ne doit pas nous surprendre, car nous savons que tous les tissus examinés au microscope après passage dans des liquides fixateurs ont été tués subitement, que tous les tissus prélevés aux autopsies ne sont plus vivants et qu'ils ont tous conservé tout à fait l'aspect de tissus normaux.

Les changements cellulaires qu'on appelle nécrotiques sont ceux que présentent les cellules après leur mort, lorsqu'elles demeurent encore dans l'organisme. Ils sont loin d'être instantanés. L'occlusion coronarienne est suivie d'ischémie du myocarde. Elle peut entraîner la mort, avant que puissent apparaître des modifications cellulaires identifiables à l'œil nu ou visibles au microscope par les méthodes de routine. L'anoxémie locale prend ainsi des heures à se manifester sous la forme d'un foyer de nécrose.

Au cours de la mort somatique les tissus présentent des changements morphologiques assez semblables à ceux rencontrés dans la nécrose. Ces changements aussi apparaissent progressivement. Dans les deux cas les modifications structurales sont le résultat d'activité enzymatique et ainsi les conséquences d'un processus dynamique. Avec une morphologie et un mécanisme sensiblement superposables, il devient facile de confondre sur du matériel autopsique les changements *post mortem* et les changements nécrotiques.

* * *

Les descriptions classiques des modifications cellulaires au cours de la nécrose ont été faites à partir de prélèvements tissulaires fixés pour examen histologique. On a décrit ainsi des altérations du noyau et du cytoplasme.

1. *Les changements nucléaires :*

a) *La karyolyse.* Parfois le noyau devient de plus en plus pâle. Ses limites s'estompent et, à la longue, il ne se colore plus et disparaît dans la masse cytoplasmique.

b) *La karyorhexie.* Ici le noyau éclate et est transformé en plusieurs petites mottes irrégulières et très denses.

c) *La pycnose.* Par contre, souvent le noyau nécrotique se condense progressivement. Sa chromatine devient grossière et sa membrane semble s'épaissir. Il diminue de volume et se transforme en une masse homogène, à bords irréguliers ou crénelés, se colorant intensément. Cette affinité accrue pour les colorants basiques serait due à une hydrolyse des nucléo-protéines et à la libération progressive d'acides nucléiques.

2. *Les changements cytoplasmiques :*

Les éléments figurés du protoplasme, fibrilles contractiles, vacuoles, mitochondries, etc., sont les premiers touchés. Ils diminuent en nombre et, rapidement, ne sont plus identifiables à l'intérieur de la cellule. Celle-ci, alors, semble gonflée et son cytoplasme devient finement granuleux, phénomène connu sous le nom de « tuméfaction trouble ».

À la longue tout le cytoplasme peut se transformer en un agglomérat de grosses granulations ou encore devenir complètement homogène, dense et très acidophile. Au contraire, parfois, il se creuse de grosses vacuoles et même des gouttelettes graisseuses peuvent y apparaître. En même temps la membrane cellulaire s'émousse et disparaît.

À ce stage les limites intercellulaires ne sont plus reconnaissables et tout se fond en un magma opaque, amorphe ou granuleux avec ici et là, des résidus pycnotiques du noyau ou de fragments nucléaires.

* * *

L'examen de la nécrose sur des préparations fixées et colorées a consisté surtout dans l'interprétation d'une série d'images instantanées de cadavres cellulaires. Avec le microscope de phase, il est maintenant possible d'étudier la cellule vivante et de suivre ses réactions à des agressions variées. La cinématographie accélérée permet également de voir en quelques secondes des réactions qui prennent parfois des heures à se compléter. M. Bessis a utilisé ces techniques dans l'étude de la nécrose de cellules sanguines et a montré comment les leucocytes meurent sous

l'effet de certains poisons, de substances radioactives et de l'eau distillée ou après avoir phagocyté des bactéries pathogènes vivantes. En voyant ces images, on a nettement l'impression que la nécrose est un processus vraiment dynamique. Par ces techniques, de plus, les changements initiaux sont visibles et on se rend compte qu'au début dans bien des cas les altérations cytoplasmiques et nucléaires semblent être indépendantes les unes des autres. Parfois le noyau se modifie avant que la morphologie du cytoplasme soit changée. Sa structure chromatinienne peut s'effondrer et il devient homogène (karyolyse), pour même faire explosion dans un cytoplasme encore bien vivant. Dans d'autres cas, le noyau au contraire se contracte, sa chromatine se change en globules foncés et à la fin il est réduit à une masse très dense (pycnose), quand commencent les changements du protoplasme. Par contre le cytoplasme peut se morceler par le détachement progressif de prolongements protoplasmiques, qui se forment à la périphérie de la cellule comme autant de pseudopodes, ou encore il peut se charger de vacuoles, qui grossissent par confluence, lorsque le noyau semble encore intact. Assez souvent la cellule semble mourir par de l'œdème. Elle se gonfle en absorbant de l'eau. Le cytoplasme, et les mitochondries surtout, sont les premiers atteints. Le noyau aussi se dilate et éclate versant son contenu dans un cytoplasme modifié. À la fin, la cellule entière fait explosion.

Le résultat éloigné de toutes ces altérations cependant est toujours le même : toute structure cellulaire finit par disparaître pour ne laisser qu'un résidu albumineux anhiste.

* * *

Quelques études au microscope électronique ont permis de reconnaître les premières modifications de l'ultrastructure cellulaire dans le processus nécrotique. Ces travaux ont porté surtout sur l'action de certaines substances toxiques comme le tétrachlorure de carbone et le phosphore sur le foie du rat. La « tuméfaction trouble » semble être la conséquence d'un gonflement des mitochondries, tandis que la vacuolisation du cytoplasme serait due à une dilatation des tubes de l'ergastoplasme (*rough endoplastic reticulum*), précédée d'une diminution progressive des ribosomes. L'hyaloplasme (*smooth endoplasmic reticulum*) se transforme et présente un aspect feutré et il est possible que c'est ceci qui représente la coagulation protoplasmique vue au microscope à lumière.

* * *

Les altérations structurales de la nécrose cellulaire s'accompagnent de changements dans la biochimie de la cellule. Ces changements précèdent même les modifications histologiques reconnaissables par les techniques usuelles de coloration. La cellule d'abord meurt biochimiquement. Au cours de l'ischémie du myocarde, le glycogène intracellulaire disparaît tôt et, suivant certains auteurs, des enzymes, telle la déhydrogénase succinique, diminuent notablement avant que les fibres musculaires montrent les changements classiques de la nécrose.

King et ses collaborateurs ont fait une analyse poussée de la biochimie de la nécrose en se servant de cellules en milieux de culture. Au tout début, il y a une perte d'acide désoxyribonucléique du noyau et une perte de protéines à la fois nucléaires et cytoplasmiques. La respiration cellulaire persiste quand même encore pendant plusieurs heures et la production d'acide lactique par la cellule se poursuit même après la cessation de la respiration. Par la suite, il y a une inactivation de la déhydrogénase avec un arrêt des fonctions oxydatives et des fermentations. Une imbibition marquée d'eau et de chlorure de sodium suit une spoliation en potassium. Ceci gonfle la cellule qui finit par éclater. Les protéines cellulaires dénaturées, dépourvues de la membrane cellulaire, continuent d'absorber de l'eau et du chlorure de sodium et se dissolvent peu à peu dans le milieu environnant.

TYPES DE NÉCROSE

Si, fondamentalement, les altérations morphologiques et biochimiques sont sensiblement les

mêmes dans tout processus nécrotique, il demeure toutefois que l'aspect général d'un foyer de nécrose peut être modifié d'une façon assez précise par la nature de l'agent destructeur et par la nature du tissu intéressé. Ceci permet de décrire un certain nombre de types de nécrose.

1. *La nécrose de coagulation :*

Ce sont des foyers de nécrose qui apparaissent fermes et secs, d'une coloration pâle, jaune ou gris, qui tranche nettement sur celles des tissus sains du voisinage.

Au microscope, le tissu est opaque et paraît cuit. Il est fait de débris cytoplasmiques, anhistes et généralement acidophiles, qui se sont fusés en mottes et magmas de toutes dimensions, et de résidus granuleux pycnotiques de noyaux désintégrés. Généralement, le schéma de la structure histologique antérieure est encore reconnaissable dans ce type de nécrose. Le dessin du stroma est encore visible et les éléments parenchymateux sont devenus des fantômes mal délimités, présentant les mêmes arrangements que les cellules préexistantes.

Cette nécrose se rencontre dans les lésions où les cellules sont tuées rapidement et où les protéines cellulaires sont dénaturées brutalement et coagulées. Il est possible aussi que la transformation sur place d'une quantité assez importante de fibrinogène en fibrine joue un rôle.

La plupart des nécroses ischémiques sont des nécroses de coagulation. L'infarctus par oblitération artérielle est un exemple typique et les plages mal nourries, qui se nécrosent, dans les tumeurs à croissance rapide en fournissent un autre. Le courant électrique, qui vient en contact avec une peau sèche, crée de la chaleur localement et la nécrose de la brûlure électrique est un tissu parcheminé et nacré. Les lésions nécrotiques dans la diphtérie et la dysentérie bacillaire sont également du type de coagulation et les substances chimiques toxiques à action brutale, comme la formaldéhyde, le phénol et le bichlorure de mercure coagulent aussi les tissus.

Au cours de certaines infections, en particulier de la typhoïde, il apparaît dans les masses musculaires striées des lésions apparentées aux nécroses de coagulation. Ces lésions, connues sous le nom de « dégénérescence hyaline de Zenker » se développent sous l'action de la toxine microbienne. Elles se rencontrent principalement aux muscles grands droits de l'abdomen et ont l'aspect de zones cireuses ou vitreuses. Au microscope les fibres musculaires sont encore reconnaissables, mais leurs noyaux sont pycnotiques et leur cytoplasme est transformé en un ruban homogène et acidophile, où toute fibrille striée a disparu.

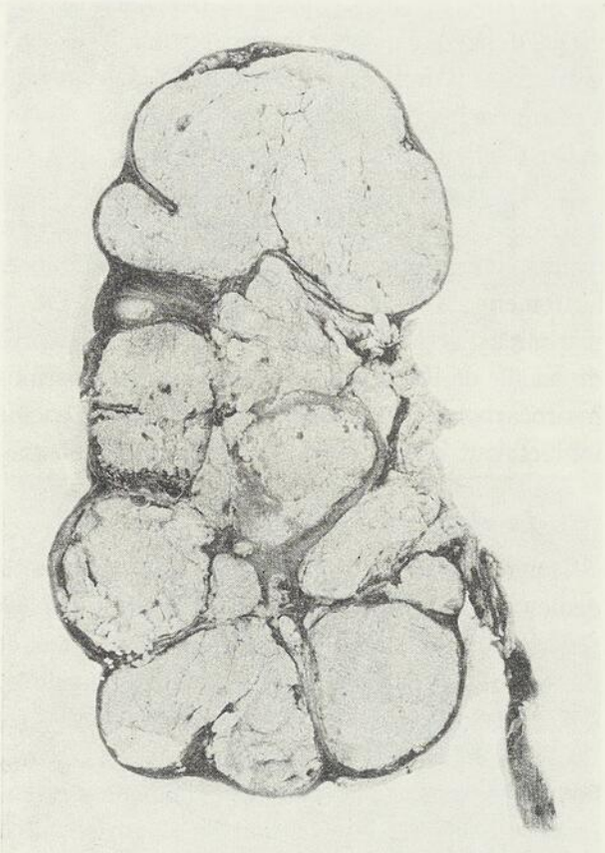


Figure 1. — Fonte caséeuse tuberculeuse du rein (rein « mastic »).

2. *La nécrose de caséification :*

Le caséum n'est qu'une variété de nécrose de coagulation, mais ses caractères sont tellement particuliers qu'il est préférable de la décrire séparément.

Le tissu nécrotique ici est une substance blanc crayeux ou blanc jaune qui forme une plage bien

limitée. Il peut être comparé, pour ceux qui en ont le goût, à du fromage ou encore mieux à du mastic un peu mou, granuleux, qui se fendille sous le couteau qui le tranche. Au microscope, c'est la nécrose la plus acidophile et la plus homogène, où toutes traces de formations antérieures ont disparu et où il ne persiste même plus de débris nucléaires pycnotiques.

Le caséum est l'événement le plus important et une lésion caractéristique de la tuberculose. Il se rencontre dans certaines infections comme l'histoplasmose et la tularémie, se développe sous l'action de certains toxiques comme le béryllium et survient dans quelques tumeurs comme celles du groupe des lymphosarcomes, mais le plus souvent c'est le bacille de Koch qui est en cause.

On explique mal ce type de nécrose, qui est assez riche en lipides. C'est d'ailleurs un foyer solide qui a tendance à demeurer ainsi longtemps. Toute activité enzymatique doit y être inhibée, autrement la lyse serait plus précoce. On a incriminé l'action toxique des lipides capsulaires du bacille de Koch et, selon certains, les fractions hydrocarbonées et phosphatidiques de ce bacille inhiberaient les protéinases du tissu tuberculeux.

3. *La nécrose de liquéfaction :*

Dans cette forme de nécrose les tissus sont rapidement lysés. Cette cytolyse se traduit par un foyer qui, pâteux au début, devient vite liquide et dont la résorption est ainsi grandement facilitée.

C'est sous cette forme qu'apparaissent toutes les nécroses ischémiques du système nerveux central, connues pour cette raison sous le nom de « ramolissements ». La liquéfaction de la grosse tubérosité gastrique, la gastromalacie, est du même ordre. Le pus, rencontré dans une inflammation, est aussi de la nécrose qui se liquéfie. L'envahissement du foie par l'*entamœba histolytica* provoque un large foyer de nécrose de liquéfaction du tissu hépatique, le soi-disant « abcès amibien du foie ». Dand l'atrophie jaune aiguë du foie, une forme anatomique de l'hépatite à virus, la diminution remarquable de volume de cet organe est également la conséquence d'une cytolyse marquée, suivie de résorption.

Dans toutes ces conditions, on a l'impression que les cellules sont rapidement digérées sur place. Le processus est assez superposable à celui de l'autolyse cadavérique, où après la mort les tissus, s'ils sont maintenus dans des conditions aseptiques, se liquéfient progressivement comme s'ils subissaient une dissolution sous l'action de ferments digestifs. Salkowski montre que dans l'autolyse les changements observés étaient en réalité une autodigestion sous l'action des enzymes intracellulaires des tissus eux-mêmes. Dans la cellule vivante, l'activité des enzymes cataboliques est largement contrebalancée par l'activité des enzymes anaboliques, autrement la cellule ne pourrait vivre, croître et fonctionner. Dans la nécrose de liquéfaction cet équilibre est rompu et les ferments hydrolytiques conservent leur activité et solubilisent peu à peu les protéines, les hydrates de carbone et les graisses de la cellule. Au cours de la nécrose, la destruction des membranes intracellulaires permet également aux enzymes hydrolytiques d'avoir facilement accès à leurs substrats. Les lysomes, qui sont des particules cytoplasmiques présentes dans le foie et le rein, ainsi que dans d'autres tissus, et remplies de ferments hydrolytiques, sont brisés au cours de la nécrose et leur contenu est libéré dans le protoplasme de la cellule. Dans le pus, les leucocytes qui meurent sont une source importante d'enzymes protéolytiques actifs et, dans l'abcès amibien, l'agent lui-même sécrète des enzymes protéolytiques qui digèrent les tissus.

4. *La cytostéatonécrose :*

La digestion enzymatique du tissu adipeux donne lieu à une nécrose particulière, la cytostéatonécrose. Celle-ci est pratiquement caractéristique d'une lésion destructive du pancréas, la nécrose aiguë du pancréas, où il y a une libération d'enzymes pancréatiques dans la circulation et dans les tissus du voisinage. Au cours de cette entité, des foyers nécrotiques apparaissent dans le tissu adipeux intrapancréatique et souvent dans tout le tissu adipeux de la cavité péritonéale. Ces foyers prennent un aspect blanc de suif, bien visible sur le fond jaune de tissu graisseux,

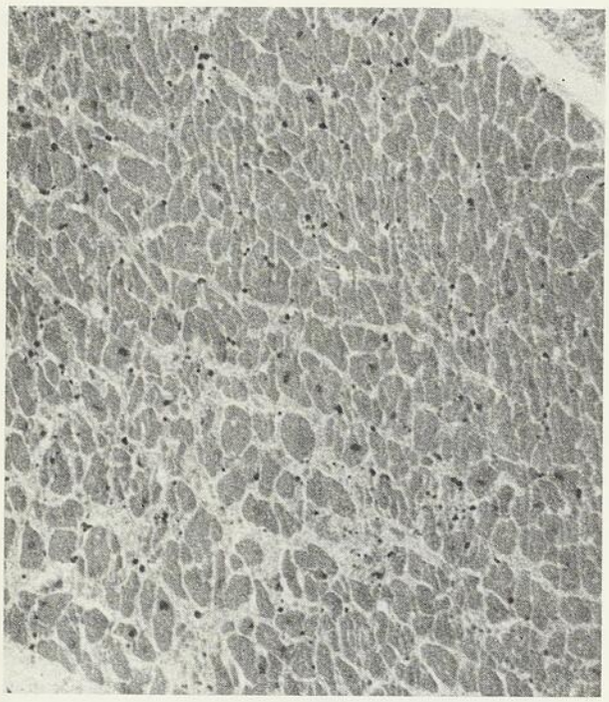


Figure 2. — Nécrose de coagulation ischémique du myocarde (infarctus). ×225.

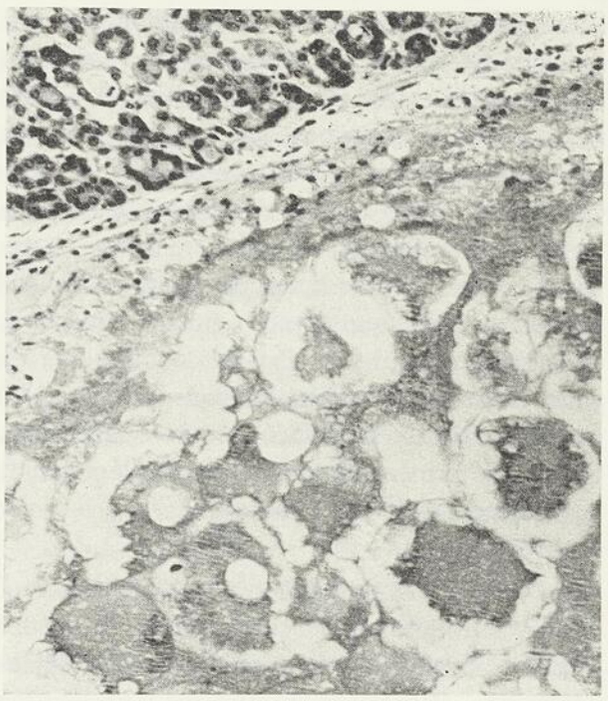


Figure 4. — Cytostéatonécrose péripancréatique. ×225.

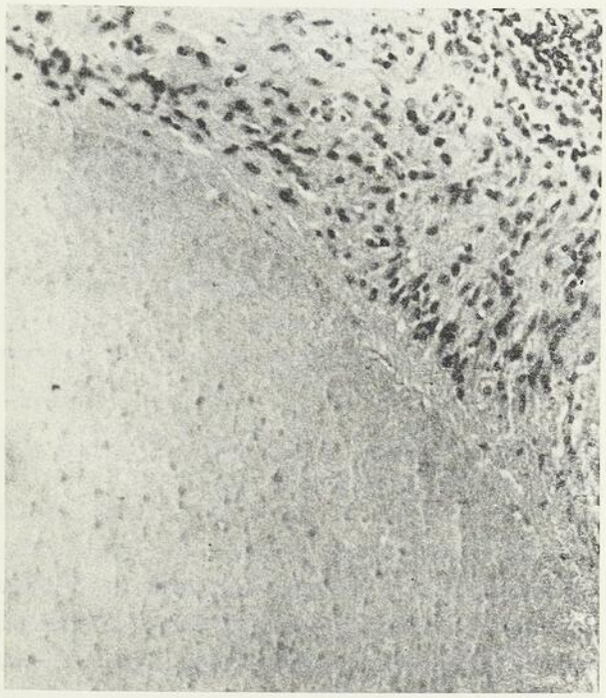


Figure 3. — Foyer caséeux dans une tuberculose ganglionnaire. ×225.



Figure 5. — Nécrose gangréneuse de la muqueuse de l'appendice. ×90.

et ont été décrits sous le nom de « taches de bougie ». Sur les coupes histologiques de tissus imprégnés à la paraffine, le protoplasme des cellules adipeuses perd sa transparence habituelle. Les graisses neutres intracytoplasmiques ont été transformées et ont perdu leur solubilité dans les solvants organiques. Les noyaux cellulaires deviennent denses et ensuite disparaissent, mais les membranes cellulaires peuvent persister longtemps. Sous l'action lipasique, les graisses neutres sont scindées en glycérol, qui est résorbé, et en acides gras, qui sont déposés dans le foyer en amas radiaires d'aiguillettes, mais dont la plus grande partie est saponifiée par des sels alcalins. Ces savons forment des amas amorphes légèrement basophiles et expliquent l'aspect crayeux du foyer observé à l'œil nu.

On a admis depuis longtemps que la cytostéatonécrose était la conséquence de l'action directe des lipases d'origine pancréatique sur les cellules adipeuses. Panabokké, en étudiant le phénomène par des méthodes expérimentales, est venu cependant à la conclusion que la destruction de la cellule graisseuse se fait sous l'action de lipases intracellulaires et qu'il s'agit ici en réalité d'une autodigestion. Au cours des lésions destructives du pancréas, plusieurs ferments sont libérés et activés. L'amylase, la lécithinase et d'autres enzymes agiraient sur les membranes cellulaires et amèneraient une libération des lipases du protoplasme et des structures membraneuses. Ce sont ces lipases intracellulaires ainsi rendues actives qui produiraient la dégradation des graisses neutres emmagasinées dans les cellules adipeuses.

FORMES ÉVOLUTIVES DE NÉCROSES

Avec le temps et suivant leur siège, les différents types de nécrose peuvent changer d'aspect.

1. *La nécrose hémorragique :*

Certains foyers de nécrose de coagulation, et même de liquéfaction, peuvent présenter une coloration rouge foncé en raison d'une forte imbibition par des globules rouges. Dans de tels foyers, les parois des vaisseaux se nécrosent également et, quand le territoire tissulaire intéressé est servi par une circulation richement anastomosée, il s'ensuit que le tissu nécrotique peut être inondé par des globules rouges. Ainsi les nécroses ischémiques du poumon sont toujours hémorragiques, des « infarctus rouges ».

Un aspect identique est dû à un processus tout à fait inverse. Une forte hémorragie intratissulaire, par l'ischémie locale qu'elle occasionne, peut être à l'origine d'une zone de nécrose qui sera aussi très riche en globules rouges.



Figure 6. — Nécrose du pied par congélation (gangrène sèche).

2. *La gangrène sèche :*

Gangrène veut dire mortification des tissus. Par extension le terme gangrène sèche est employé pour désigner les foyers de nécrose de coagulation, qui se sont mommifiés, aux extrémités, pieds, mains, lobule des oreilles ou bout du nez. Au début ces foyers sont blanc bleuté, mais comme

ils sont exposés à l'air, ils se dessèchent. Ils deviennent très fermes et même durs comme la pierre et leur coloration passe du jaune vert au brun foncé et finalement au noir. La ligne de démarcation entre le tissu nécrotique et le tissu sain est toujours très nette.

La majorité des gangrènes sèches sont des foyers de nécrose ischémique. La circulation artérielle est arrêtée soit par un spasme (maladie de refroidissement prononcé et prolongé des extrémités à la suite de la congélation des tissus et des thromboses vasculaires provoquent également de la gangrène sèche.

3. La nécrose gangréneuse :

Ici gangrène est employée dans son vrai sens. Le tissu nécrotique est mortifié, se morcelle et devient liquescent. Une nécrose est dite gangréneuse quand elle est modifiée par un envahissement microbien. Comme il s'agit généralement d'une nécrose ischémique et que les bactéries et les leucocytes de la réaction inflammatoire, qui les accompagnent, sont doués d'une forte activité lytique, cette forme de nécrose est un mélange de nécrose de coagulation et de nécrose de liquéfaction.

Le tissu nécrotique est un excellent milieu de culture et les foyers de nécrose, avant tout ceux qui sont situés en surface, sont susceptibles d'être infectés, même par des saprophytes de virulence très atténuée. Les nécroses ischémiques des extrémités chez les diabétiques, en général moins résistants aux infections, sont souvent du type de la nécrose gangréneuse et sont appelées, par opposition aux gangrènes sèches, des « gangrènes humides ». À l'intestin la nécrose la plus communément rencontrée est une nécrose gangréneuse. À l'appendice également, cette forme de nécrose est fréquente. Dans cet organe, la lumière peut être distendue par un fécalome qui comprime la paroi et au cours des mouvements péristaltiques appendiculaires il se développe des plages de nécrose ischémique, qui sont envahies rapidement par les bactéries, hôtes réguliers de la lumière. À la vésicule biliaire des conditions identiques se rencontrent au cours de la calculose. Les nécroses gangréneuses vésiculaires se voient rarement en dehors de la lithiase et la lithiase et l'infection des voies biliaires vont de pair.

Certains appellent nécrose gangréneuse les foyers de nécrose rencontrés dans certaines inflammations. Il n'y a aucun doute, que l'œdème et la coagulation du sang intravasculaire dans une inflammation réduit le courant circulatoire et peut causer des plages de nécrose ischémique. Quand ceci survient l'inflammation est dite « nécrosante ». Si l'inflammation est due à des bactéries, celles-ci, en plus des bactéries non pathogènes du voisinage, envahissent le tissu nécrotique. La nécrose de l'appendice et de la vésicule biliaire peut s'expliquer également par ce deuxième mécanisme, où l'inflammation précède la nécrose.

La « gangrène gazeuse » est une inflammation nécrosante particulière. Ici les tissus sont envahis par des bactéries anaérobies, qui, en plus d'amener une réaction inflammatoire, produisent une nécrose remplie de nombreuses bulles gazeuses.

4. *La nécrose calcifiée :*

Les foyers nécrotiques ont tendance, à la longue, à se charger de sels calcaires. Les premiers dépôts sont visibles au microscope sous la forme de granulations basophiles. Progressivement, tout le foyer peut prendre une consistance de pierre.

Cette calcification est fréquente dans la nécrose de coagulation, tels les vieux infarctus, et de règle pour le caséum et la cytostéatonécrose.

Il y a peu d'explications pour ce phénomène. On a mis en cause la tension abaissée du CO^2 et l'alcalinité relative du tissu mort, mais cette théorie ne s'appuie sur aucune base solide.

Le tissu osseux normal se calcifie en présence de phosphatases alcalines et il était logique de penser que la calcification de la nécrose se fasse dans les mêmes conditions. Gomori a démontré que les sels calcaires apparaissent uniquement dans les plages phosphatases-positives d'un foyer nécrotique. Le caséum jeune ne contiendrait pas de phosphatases et leur apparition précéderait celle des dépôts calcaires Ses conclusions sont tirées d'observations histochimiques, d'interprétation toujours délicate. Aussi dans le processus nécrotique après un certain temps la destruction des

systèmes enzymatiques doit être complète et il faudrait admettre alors que les phosphatases viendraient d'en dehors du foyer, de la circulation.

Une augmentation locale d'ions libres de calcium combinée à une augmentation des phosphates peut favoriser la formation de dépôts calcaires et, dans la nécrose, il y a très probablement l'isolement de structures cellulaires qui sont des matrices propres à favoriser la précipitation de phosphates de calcium.

FIN ULTIME DE LA NÉCROSE

À la longue tout tissu mort est éliminé de l'organisme.

La nécrose de liquéfaction déjà fluide est absorbée assez rapidement, mais les foyers de nécrose solide peuvent aussi être absorbés après un certain temps. Il faut en premier lieu qu'ils deviennent liquides par une digestion enzymatique. Le plus souvent ceci se fait grâce aux enzymes hydrolytiques des leucocytes qui peuvent infiltrer ces foyers. Le caséum même, quand il devient riche en polynucléaires, prend un aspect et une consistance lactescente pour former du caséo-pus.

Les nécroses solides peuvent encore être organisées peu à peu par une prolifération fibro-vasculaire et transformées en cicatrices, ou tout simplement emmurées par des coques épaisses de tissus scléreux, qui les isolent du reste de l'organisme, ce qui équivaut à une élimination.

Les tissus morts en surface des téguments ou en communication avec la lumière d'une cavité organique sont éliminés tels quels ou quand ils sont partiellement ramollis. Ils laissent ainsi des ulcérations. Les ulcères de décubitus, les plaies de lit, se forment par l'élimination de tissus mal nourris et nécrotiques. Les tumeurs s'ulcèrent par la chute de leurs portions nécrotiques et les cavernes pulmonaires des tuberculeux se creusent à la suite du rejet par les bronches du matériel caséifié.

BIBLIOGRAPHIE

1. FLOREY, Sir H., General pathology, 3e éd., *W. B. Saunders et Cie*, Philadelphie et Londres, 1962.
2. GOMORI, G., Calcification and phosphatase, *Amer. J. Path.* **19** : 197-209, 1943.
3. JÉZÉQUEL, A. M., Les effets de l'intoxication aiguë au phosphore sur le foie de rat, *Ann. Anat. Path.*, **3**: 512-537, 1958.
4. KENT, S. P., et DESEKER, M., Early myocardial ischemia, *Lab. Invest.*, **4** : 398-406, 1955.
5. OBERLING, C., ROUILLIER, C., et DONTCHEFF, A., Les effets de l'intoxication aiguë au tétrachlorure de carbone sur le foie de rat, *Ann. Anat. Path.*, **1** : 407-427, 1956.
6. PANABOKKÉ, R. G., An experimental study of fat necrosis, *J. Path. and Bact.*, **75** : 319-331, 1958.
7. PEREZ-TAMAYO, R., Mechanism of disease, *W. B. Saunders et Cie*, Philadelphie et Londres, 1961.
8. WEISS, C., et HALLIDAY, N., Inflammation. VII — Selective inhibitory action of tuberculo-carbohydrate and phosphatide on cellular cathepsins from tuberculous tissue, *Proc. Soc. Exp. Biol and Med.*, **57** : 299-308, 1944.

LES RHUMATISMES DE L'ENFANT

Malcolm VACHON
de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus

Les rhumatismes de l'enfant, quoique relativement peu fréquents, ne représentent pas moins un problème pour le pédiatre, le rhumatologue et le praticien, problème diagnostique bien souvent et problème thérapeutique la plupart du temps.

Depuis la naissance de la rhumatologie, la nosologie s'est transformée et, on peut le dire, simplifiée. Si elle n'a pas fait disparaître la multitude de noms utilisés d'un pays à l'autre, et souvent d'une discipline à l'autre, pour désigner une même maladie, elle a permis de reconnaître un certain nombre de syndromes dans lesquels peuvent s'intégrer la multitude de maladies rhumatismales décrites antérieurement, et on peut espérer qu'on adoptera graduellement une nomenclature internationale, qui représentera un juste milieu entre une trop grande schématisation et l'ancienne nomenclature. Le médecin d'aujourd'hui doit se sentir beaucoup mieux armé pour attaquer le problème des rhumatismes, grâce à cette simplification d'abord, et grâce aux procédés de diagnostic : radiographie, ponction articulaire, examens spéciaux de laboratoire sur le sang et le liquide articulaire, et grâce, enfin, à l'amélioration des mesures thérapeutiques (médicaments, hormonothérapie, physiothérapie) et des mesures orthopédiques.

En présence d'une affection rhumatismale, il est bon d'adopter, ici comme ailleurs, une ligne de conduite, une méthode de diagnostic, basée sur une classification aussi simple que possible des rhumatismes de l'enfant.

Ce travail se propose donc de faire une revue d'ensemble de la question en étudiant brièvement chaque variété de rhumatisme représentant une entité clinique, de même que les manifestations rhumatismales associées à d'autres maladies, et de faire ressortir les points saillants propres à aider au diagnostic différentiel.

Nous étudierons aussi quelques maladies qui, tout en n'étant pas vraiment rhumatismales, revêtent de prime abord l'allure d'une affection rhumatismale : telles sont les tumeurs ostéo-articulaires, les troubles de développement osseux les troubles nutritifs et métaboliques. Le médecin doit connaître leur existence et, placé en face d'une affection articulaire ou ostéo-articulaire, procéder de façon à arriver à un diagnostic précis.

CLASSIFICATION DES RHUMATISMES DE L'ENFANT

La classification proposée ici (tableau I) est inspirée de celles qui ont été énoncées pour le rhumatisme en général ; certains facteurs étiologiques demeurant obscurs, aucune classification ne peut être simple.

A. *Le rhumatisme articulaire aigu*

Le rhumatisme articulaire aigu (R.A.A.) ou maladie de Bouillaud est une maladie bien individualisée qui présente les symptômes suivants :

— Un début plus ou moins brusque par une angine, une amygdalite, une légère infection pulmonaire, une augmentation de volume de la thyroïde ou une épistaxis ;

— Des signes généraux : température, transpiration abondante, pouls rapide, douleurs musculaires ou articulaires ;

— Une polyarthrite migratrice, se manifestant par des fluxions aux grosses articulations (coude, poignet, genoux, chevilles, épaules). La fluxion

TABLEAU I

Classification des rhumatismes de l'enfant

I. FORMES LES PLUS FRÉQUENTES (de nature infectieuse probable, déterminée ou non) :

A. *Rhumatisme articulaire aigu ;*

B. *Arthrite rhumatoïde infantile ou maladie de Chauffard-Still,* et équivalents : Polyarthrite chronique ankylosante et spondylosthrite ankylosante ;
(Formes cliniquement bien individualisées, mais de conception pathogénique parallèle).

C. *Arthrites dues ou associées à une maladie déterminée :*
Tuberculose, gonococcie, syphilis et maladie de Reiter;
Arthrite suppurée ;
Infections diverses, sarcoïdose.

II. FORMES PLUS RARES (de causes diverses) :

D. *Troubles métaboliques et nutritifs :*
Avitaminoses (A, B, D), douleurs de croissance et épiphysites ;
Alcaptonurie (ochronose) ;
Maladie de Gaucher ;
Goutte (n'existe pas chez l'enfant) ;
Ostéoarthropathie pneumique de Pierre-Marie ;

E. *Tumeurs osseuses et troubles du développement osseux ;*

F. *Arthrite traumatique ;*

G. *Ostéochondrite disséquante ;*

H. *Affections diverses :*
L'hydarthrose intermittente ;
L'arthrite hémophilique ;
Les maladies du collagène ;
La maladie sérique ;
Autres affections.

dure quelques jours, disparaît pour réapparaître à une autre articulation. Le tout disparaît habituellement sans séquelle ;

— À l'examen : du gonflement, de la rougeur et de la chaleur aux articulations, une douleur vive à la mobilisation et une impotence fonctionnelle ;

— Parfois des phénomènes cardiaques indiquant une atteinte du péricarde, du myocarde ou de l'endocarde ; chez l'enfant les phénomènes articulaires peuvent être réduits au minimum et les phénomènes viscéraux occuper le premier plan : ce sont les formes viscérales.

Traitement :

En plus du repos, le traitement comporte le salicylate de soude, le phénylbutazone et les corticostéroïdes.

Évolution :

En général, le R.A.A. ne laisse aucune séquelle aux articulations : c'est la conception classique. Il y a cependant lieu de modifier cette notion car on a rapporté dans la littérature des observations où il est question de passage à la chronicité ou de formes prolongées au cours desquelles se constituent des lésions fibreuses au niveau des articulations, ou encore des rhumatismes chroniques où le début a été marqué par des signes de rhumatisme articulaire aigu, avec atteinte cardiaque. On sait que le R.A.A. est sujet à des récidives ou rechutes ; ces rechutes sont considérées par certains rhumatologues comme des exacerbations se produisant sur un fond chronique. Ces récidives sont moins fréquentes après la puberté.

Ces notions ont pour effet, sinon de faire perdre au R.A.A. un peu de son individualité, du moins de rétrécir les frontières qui existent entre le R.A.A. et les rhumatismes chroniques. Heureusement, ces formes sont exceptionnelles et on peut dire que le R.A.A., dans sa forme habituelle, est facile à diagnostiquer.

Il est une sorte de rhumatisme qui peut simuler le R.A.A., c'est le rhumatisme palindromique.

LE RHUMATISME PALINDROMIQUE :

C'est une manifestation rhumatismale caractérisée par des poussées inflammatoires aux articulations ou dans leur voisinage. Ces poussées sont de courte durée (de quelques heures à quelques jours) et surviennent à des intervalles irréguliers.

Symptômes :

Le début est brusque et se manifeste par des douleurs, ou une sensation de brûlure, avec rougeur à l'une des articulations suivantes : mains, coudes, poignets, épaules, colonne cervicale, articulations temporo-maxillaire et sternoclaviculaire, genoux et chevilles. Il n'y a pas de signes généraux, ni de température. Il n'y a pas de signes radiologiques. La sédimentation peut s'élever légèrement durant la crise. Il n'y a pas de répercussion sur l'état général et aucun passage à la chronicité.

Étiologie :

L'étiologie est imprécise. L'allure clinique suggère un mécanisme angio-neurotique, comme dans l'œdème de Quincke.

Diagnostic différentiel :

On peut distinguer le rhumatisme palindromique :

a) Du R.A.A., par l'absence de signes généraux, sa courte durée, et la brusquerie de son début ;

b) De l'hydarthrose intermittente, par l'absence de douleurs (voir plus loin).

Traitement :

Il n'existe aucun traitement spécifique. Le repos est conseillé et le salicylate peut être essayé. Les sels d'or et l'arsenic (Coste) ont été utilisés de même que les antihistaminiques.

B. *Arthrite rhumatoïde infantile et ses équivalents : maladie de Chauffard-Still, polyarthrite chronique ankylosante*

L'accord n'est pas fait sur l'identité de ces maladies : alors qu'en Amérique on englobe sous un même chef, l'arthrite rhumatoïde telle qu'on l'observe ordinairement chez l'adulte, la maladie de Chauffard-Still et la spondylarthrite ankylosante (spondylose rhizomélique), on a tendance, en France, à distinguer la maladie de Chauffard-Still de la polyarthrite chronique ankylosante.

Voyons d'abord les caractères de chacune de ces maladies (tableau II).

LA MALADIE DE CHAUFFARD-STILL :

Il s'agit d'une maladie de la première enfance survenant « avant la deuxième dentition » (Still, 1896) et caractérisée par des arthropathies, le plus souvent symétriques, de la fièvre, des ganglions, une augmentation de volume de la rate et de l'anémie.

Étiologie :

Cette affection survient le plus souvent chez les filles. Une origine infectieuse semble certaine et le streptocoque serait en cause ; par ailleurs, les facteurs émotionnels (maison, école, entourage) jouent un rôle non négligeable.

Symptômes :

Le début est insidieux. Il se caractérise par des réactions articulaires douloureuses et, surtout, des lésions périarticulaires, qui siègent surtout aux genoux, aux poignets, aux chevilles et à la colonne cervicale, plus rarement aux mains, aux hanches et aux épaules.

Les ganglions correspondant aux articulations touchées augmentent de volume de façon discrète ; ils sont de la grosseur d'une noisette, indolents ou presque.

La splénomégalie est inconstante.

La fièvre est légère, intermittente, sans relation avec l'importance des phénomènes articulaires ; on note une transpiration abondante.

Il s'installe une anémie modérée (3 200 000 à 3 500 000) et la sédimentation s'élève.

TABLEAU II

Tableau comparatif de la symptomatologie

Maladie de Still	*Polyarthrite chronique ankylosante*
1. Ganglions ;	1. Pas de ganglion ;
2. Grosse rate ;	2. Pas de rate ;
3. Lésions périarticulaires ;	3. Lésions osseuses considérables aboutissant à l'ankylose après quelques années ;
4. Fièvre, anémie ;	4. Pas de fièvre, pas d'anémie, ni de leucocytose ;
5. Éruptions cutanées fréquentes ;	5. Lésions cutanées absentes ;
6. Complications cardiaques possibles ;	6. Complications cardiaques toujours absentes ;
7. Complications oculaires rares.	7. Complications oculaires fréquentes.

On n'observe parfois des éruptions cutanées, érythémateuses ou maculeuses.

Les épreuves de laboratoire comme la recherche du facteur rhumatoïde et l'épreuve au latex sont rarement positives chez l'enfant. Cependant la protéine *C-réactive* est augmentée durant les phases aiguës.

Évolution :

La maladie évolue par poussées durant une période moyenne de sept ans. Elle a pour conséquence de provoquer de l'atrophie musculaire, une ankylose fibreuse, une décalcification osseuse, des déformations et, caractère particulier, un défaut d'allongement des doigts, par accélération de la maturation osseuse.

Anatomie pathologique :

La synoviale est épaissie, et montre des signes de prolifération cellulaire et d'inflammation chronique (lymphocytes, polynucléaires, plasmocytes). Les autopsies qui ont pu être faites montrent en plus de la synovite, des lésions aux séreuses (péricarde, plèvre, péritoine), des ganglions augmentés de volume, des lésions rénales, des lésions cardiaques (péricarde, myocarde et endocarde) et la splénomégalie. Les signes radiologiques et le traitement seront exposés plus loin avec ceux de la polyarthrite chronique ankylosante.

LA POLYARTHRITE CHRONIQUE ANKYLOSANTE :

C'est encore une maladie de la première enfance, mais elle est plus rare que la précédente.

Étiologie :

Les causes de cette maladie demeurent obscures. La possibilité d'une origine infectieuse a été étudiée, parce qu'on avait pu parfois mettre en évidence un streptocoque, mais on sait que les antibiotiques sont inefficaces. On a voulu attribuer un rôle aux infections focales, mais leur suppression n'entraîne aucune amélioration de la maladie. L'hypothèse d'une allergie avait déjà été émise sans pouvoir trouver de confirmation ; l'effet bienfaisant des corticostéroïdes remet la question en lumière ; il s'agit peut-être d'une allergie microbienne.

Symptômes :

On observe un gonflement articulaire douloureux intéressant soit plusieurs articulations, soit une seule ; dans ce dernier cas, l'atteinte peut demeurer monoarticulaire pendant longtemps et atteindre ensuite, après quelques mois ou quelques années, les autres articulations. Graduellement les articulations se tuméfient, se déforment et prennent un aspect analogue à celui qu'on observe dans la polyarthrite chronique de l'adulte.

Les modifications osseuses sont importantes. Elles aboutissent à des déformations, à des subluxations, à des dislocations ou à de l'ankylose. Les complications oculaires sont fréquentes ; elles se présentent sous forme d'iridocyclite, d'opacités de la cornée et de cataractes. Il n'y a pas de fièvre, pas d'anémie ni de leucocytose, pas de splénomégalie ni d'adénopathie, pas d'atteinte cardiaque ni d'éruption cutanée.

Signes radiologiques :

Au début (maladie de Still), on observe les signes suivants :

L'épaississement des tissus mous périarticulaires ;

Une légère décalcification ;

L'oblitération de l'espace articulaire ;

Plus tard (polyarthrite chronique ankylosante), on observe la diminution du gonflement périarticulaire par atrophie des tissus mous ;

La continuation de la décalcification ;

L'apparition de petits kystes dans le cortex osseux ;

La destruction du cartilage et le pincement articulaire ;

Souvent, l'ankylose osseuse, résultat de cette destruction du cartilage, ou les subluxations et les déformations articulaires.

Deux signes seraient particuliers à la maladie de Still : l'accélération de la maturation osseuse, surtout apparente aux os courts des mains et des pieds d'où bradydactylie, et un épaississement du cortex osseux.

Traitement :

Outre le repos physique et mental, avec une attention spéciale aux facteurs psychiques, le traitement comporte l'emploi de l'aspirine, de la phénylbutazone, des corticostéroïdes, de l'ACTH et des sels d'or.

Si, théoriquement, ces deux syndromes cliniques sont différents, il arrive souvent en pratique des cas qui ne rentrent vraiment dans aucun de ces cadres ; aussi s'est-on demandé s'il existait pas des formes intermédiaires entre les deux variétés étudiées ou, encore, des formes chroniques de la maladie de Still. Les tenants d'une maladie de Still bien individualisée auront tendance à considérer ces formes comme une maladie différente ; Still lui-même avait décrit une forme spéciale de rhumatisme chronique de l'enfant. et dans les milieux anglo-saxons, on englobe tous les rhumatismes chroniques de l'enfant sous le nom de maladie de Still, ou de forme juvénile de l'arthrite rhumatoïde, ce qui faisait dire à Still, en voyant cette façon de procéder : « Je ne reconnais plus mes enfants ».

Cette discussion n'a pas seulement un intérêt académique car, du diagnostic précis fait au moment où le patient est vu pour la première fois dépend le pronostic : dans le cas de la maladie de Chauffard-Still vraie, on peut prédire qu'il n'y aura pas d'ankylose osseuse ni de grosse déformation ou de dislocation ; au contraire, dans la polyarthrite chronique ankylosante, on peut être sûr qu'il y aura des dégâts osseux importants qui nécessiteront éventuellement un traitement orthopédique.

Certains auteurs pensent qu'il y a lieu d'élargir le cadre de la maladie de Still : il y aurait donc des formes atypiques :

1. Où les signes radiologiques existeraient plus ou moins prononcés mais jamais comme dans la polyarthrite chronique ankylosante ;

2. Où la splénomégalie manquerait ou ne serait pas perçue de façon permanente ;

3. Où les adénopathies seraient absentes ou intermittentes ;

4. Quant aux formes où il est question d'atteinte cardiaque, le problème devient plus complexe car dans la maladie de Still les manifestations cardiaques sont exceptionnelles, et il n'y en a jamais dans la polyarthrite chronique ankylosante. C'est pourquoi la coexistence de lésions cardiaques doit soulever l'hypothèse d'une forme prolongée de maladie de Bouillaud.

La spondylarthrite ankylosante ne se voit pas chez l'enfant, c'est plutôt une maladie de l'adulte jeune : on a cependant signalé des cas chez des patients de 16 ans.

C. *Arthrites dues ou associées à une infection déterminée*

1. L'OSTÉO-ARTHRITE TUBERCULEUSE :

Cette affection, plus rare aujourd'hui, est toujours une localisation secondaire à un foyer primitif aux poumons, aux ganglions, à la plèvre, ou à une fistule, et l'arthrite est secondaire à une lésion osseuse ou une atteinte synoviale. Il y a une histoire de traumatisme dans 50 pour cent des cas. Les localisations les plus fréquentes sont la colonne vertébrale (mal de Pott), surtout la colonne dorsale inférieure et lombaire, les hanches, les genoux, les mains et les pieds.

Symptômes :

Dans 85 pour cent des cas une seule région ou une seule articulation est prise ; celle-ci est gonflée plutôt par épaississement de la synoviale que par l'abondance de liquide, et présente les signes habituels de l'inflammation, soit la douleur et la chaleur. On observe une douleur à la marche ou à la flexion du tronc et l'enfant prend une position antalgique ; la fièvre est légère et il y a de l'amaigrissement.

Les caractères suivants aideront à préciser le diagnostic :

a) L'atteinte monoarticulaire ; lorsque quatre articulations ou plus sont prises, il ne s'agit vraisemblablement pas d'arthrite tuberculeuse ;

b) La présence de bacilles de Koch à l'examen direct ou en culture, une leucocytose élevée

(2 500 à 100 000 par mm^3), avec prédominance de polynucléaires, la valeur normale étant de 180 par mm^3, une diminution ou une absence de glucose (normalement 10 mg pour cent de moins que dans le sang) ; par contre, l'abondance de liquide synovial plaide plutôt contre la nature tuberculeuse de la maladie ;

c) Des signes de tuberculose à la biopsie de la synoviale ;

d) Des antécédents tuberculeux, personnels ou familiaux ;

e) L'existence d'une tuberculose ailleurs ;

f) Un test positif à la tuberculine ;

g) Des phosphatases sériques normales.

Signes radiologiques :

Au début, on observe une décalcification osseuse et un gonflement des tissus mous ; plus tard, les signes caractéristiques seront : l'érosion et l'irrégularité des surfaces articulaires, un aspect flou et un pincement articulaire, le décollement du cartillage de revêtement avec envahissement sous cartilagineux, et la formation de séquestres aux deux extrémités osseuses.

Évolution :

L'enfant guérit mieux que l'adolescent, et l'adulte guérit plus lentement, s'il guérit. L'avènement des antibiotiques, en permettant une chirurgie plus précoce a amélioré le pronostic. Dans certains cas, l'ankylose fibreuse se fait mais ceci n'est pas un signe de guérison : seule l'ankylose osseuse signerait un arrêt de l'infection.

Anatomie pathologique :

La synovite tuberculeuse produit un tissu de granulation qui cherche à détruire le cartilage articulaire. Il se fait également une infiltration sous-cartilagineuse par ce tissu de granulation, qui amène un décollement du cartilage.

Traitement :

Il faut imposer le repos au lit, surtout s'il s'agit d'articulations importantes, et l'immobilisation des articulations, avec une diète haute en vitamines et calories et de l'héliothérapie. Le traitement médicamenteux comporte de la déhydrostreptomycine, de l'acide para-amino-salicylique et de l'isoniazide. Enfin, il importe de rechercher et traiter les autres foyers tuberculeux. Signalons, surtout pour son intérêt historique, le *rhumatisme tuberculeux de Poncet* (1897) : il s'agit d'une arthrite d'allure rhumatoïde survenant chez un sujet atteint d'une affection tuberculeuse mais sans qu'on puisse trouver de bacille de Koch dans le liquide articulaire ni de lésion tuberculeuse à la synoviale.

2. L'ARTHRITE GONOCOCCIQUE :

Cette affection est rare chez l'enfant même lorsqu'il y a eu une infection gonococcique, soit une vulvo-vaginite ou une ophtalmie gonococciques, elles-mêmes déjà rares de nos jours.

Cliniquement, il s'agit d'une arthrite aiguë, d'abord polyarticulaire qui pourra, dans la suite, se localiser à une seule articulation, et siégeant surtout aux genoux, aux chevilles, aux articulations métatarso-phalangiennes, aux poignets et aux doigts ; la température est élevée de même que la leucocytose et la sédimentation.

Les caractères suivants permettront de porter un diagnostic précis :

Une histoire récente d'affection gonococcique ;

La présence aux chevilles et aux mains d'une ténosynovite surajoutée ;

La présence du gonocoque dans le liquide articulaire et à l'urèthre ;

Une leucocytose élevée dans le liquide synovial (1 500 – 100 000 par mm^3) avec prédominance de polynucléaires ;

Une réaction positive de fixation du complément dans le sang ;

Une amélioration rapide (quelques jours) avec la pénicilline, et inversement, l'absence d'amélioration par la médication salicylée.

Traitement :

Le traitement implique le repos avec immobilisation des articulations dans des gouttières, de la pénicilline, associée ou non aux sulfamidés, et des analgésiques (aspirine, codéine et autres narcotiques).

3. LA MALADIE OU SYNDROME DE REITER :

Ce syndrome est caractérisé par la coexistence d'une arthrite, d'une uréthrite et d'une conjonctivite de nature non gonococcique.

À première vue, il peut sembler y avoir ressemblance avec l'arthrite gonococcique mais disons tout de suite que les caractères particuliers énumérés à propos de cette dernière affection seront absents ici. Il est important de faire la recherche du gonocoque.

Étiologie :

L'étiologie est encore discutée ; on incrimine un agent microbien du groupe pleuro-pulmonaire, type L (ainsi appelé à cause de sa forme) ; la porte d'entrée serait le système génito-urinaire ou l'intestin, car le syndrome arthritique apparaît après un épisode d'infection urinaire, ou intestinale (entérite ou dysentérie).

Signes cliniques :

Les principaux signes cliniques sont :

a) Une uréthrite, avec ou sans diarrhée, qui est le premier symptôme ; elle peut durer trois ou quatre semaines et s'accompagne de sécrétions ou de pus (sans gonocoque) ;

b) Une conjonctivite, dans les dix jours qui suivent ; elle dure de cinq à dix jours ;

c) Une polyarthrite qui apparaît deux semaines plus tard avec une hyperthermie à 101°F. et des frissons ; l'arthrite se manifeste surtout aux genoux et chevilles ;

d) Des signes généraux : une température élevée et de l'amaigrissement ;

e) Une leucocytose et une sédimentation élevées ;

f) Des lésions cutanées ou muqueuses du type kératosique ou ulcératif, une balanite.

Radiologiquement, on trouve de l'ostéoporose après deux ou trois mois, et une prolifération périostée aux petites articulations.

Pronostic et évolution :

La maladie peut durer de quatre à six mois et, malgré l'allure assez grave de la maladie, le pronostic est bon ; il pourra y avoir de l'atrophie musculaire durant la période évolutive mais les lésions articulaires et cutanées guérissent, l'atrophie musculaire ainsi que les signes sanguins disparaissent.

Traitement :

Le traitement comporte les indications suivantes :

— le repos, au début surtout, et plus ou moins prolongé selon l'importance des symptômes généraux et articulaires ;

— l'application de chaleur humide sur les articulations et plus tard, quand le gonflement est disparu, des massages et des exercices musculaires ;

— des analgésiques : aspirine, codéine ;

— de la chimiothérapie ; la pénicilline et les sulfamidés ont donné peu de résultat ; il y a même lieu de douter du diagnostic de maladie de Reiter si on notait une amélioration rapide avec ces médicaments. La streptomycine, par contre, et la tétracycline ont donné des résultats encourageants ;

— les corticostéroïdes et l'ACTH, ne sont pas recommandables ; il y a bien amélioration des signes locaux mais aucune influence sur l'évolution générale.

4. L'ARTHRITE SYPHILITIQUE :

Les affections articulaires d'origine syphilitique sont rares chez l'enfant et seront à peu près toujours le résultat d'une syphilis congénitale ; il faudra tout de même y penser et faire les recherches sérologiques nécessaires. Voici les principales variétés rencontrées avec leurs caractères :

a) *La pseudo-paralysie* (*ou ostéochondrite*) *de Parrot :*

Cette affection se voit durant les premières semaines après la naissance ; elle intéresse surtout les membres supérieurs et se caractérise par une ostéochondrite qui siège au voisinage des épiphyses et s'accompagne d'un gonflement périarticulaire important.

Radiologiquement on note :

— un élargissement de l'interligne articulaire ;

— un interligne épiphysaire irrégulier ;

— un périoste épaissi ;
— une décalcification ;
— un élargissement de la diaphyse au voisinage de l'épiphyse ;
— la présence de stries et des variations de densité dans l'os voisin du cartilage.

b) La synovite symétrique :

La synovite symétrique se voit entre huit et 16 ans et siège aux genoux et aux coudes. Il y a gonflement symétrique des articulations et des tissus périarticulaires avec liquide intra-articulaire ; il n'y a pas ou presque pas de douleur, de chaleur ou de sensibilité et pas de fièvre. Dans le liquide articulaire on trouve 10 000 à 40 000 leucocytes par mm^3, avec prédominance nette des lymphocytes. Il n'y a aucun signe radiologique particulier.

c) Il y a encore d'autres variétés excessivement rares, comme :
— la nécrose aseptique ;
— la dactylite, avec aspect fusiforme des doigts et des orteils ;
— la spondylite ;
— l'arthrite syphilitique pseudo-rhumatismale, simulant le R.A.A., mais ne répondant pas au traitement salicylé ;
— l'arthrite gommeuse, caractérisée par des signes d'arthrite avec des gommes au niveau de l'articulation.

Les caractères suivants aideront à faire un diagnostic étiologique précis :
— la notion d'une affection syphilitique chez les parents ;
— une réaction de Bordet-Wassermann positive ;
— le peu ou l'absence de douleurs ;
— la mobilisation relativement facile des articulations ;
— le peu de résultat obtenu par les salicylates ;
— l'influence du traitement spécifique ;

Traitement :

On emploie le traitement habituel de la syphilis, c'est-à-dire la pénicilline et le bismuth.

5. L'ARTHRITE AIGUË SUPPURÉE :

Cette variété d'arthrite est secondaire à une infection de voisinage ou à distance, ou fait suite à une blessure directe. Les microbes le plus souvent rencontrés sont les cocci, le streptocoque hémolytique, le *Bacillus influenzæ*, les bacilles typhiques, le pyocyanique. Les signes sont ceux d'une infection aiguë, avec des signes généraux importants, des signes locaux marqués, une douleur vive à l'articulation touchée et une limitation des mouvements.

Le pronostic autrefois sombre, est d'autant meilleur que le diagnostic et le traitement sont plus précoces.

Traitement :

Il est indiqué de faire l'aspiration du pus intra-articulaire pour soulager le malade et faire en même temps le diagnostic bactériologique et l'antibiogramme qui déterminera le choix de l'antibiotique à utiliser ; en attendant ce diagnostic on peut donner de la pénicilline et de la streptomycine qui agissent sur des microbes Gram-positifs et Gram-négatifs. L'association de sulfamidés réalise une synergie intéressante. Si le traitement médical échoue, il faut faire appel à la chirurgie pour drainer l'articulation et, plus tard, aux mesures orthopédiques pour corriger les infirmités qui résultent de ces arthrites.

6. INFECTIONS DIVERSES OU MALADIES SYSTÉMIQUES :

Il faut se rappeler qu'un grand nombre de maladies infectieuses ou systémiques peuvent s'accompagner de phénomènes arthralgiques ou même d'arthrite :

a) La brucellose, les dysenteries amibienne et bacillaire, la typhoïde, l'hépatite infectieuse, les méningites, l'endocardite subaiguë, les maladies éruptives ;
b) Les mycoses ;
c) Les parasitoses ;
d) La colite ulcéreuse ;
e) Les leucoses ;
f) La sarcoïdose.

La sarcoïdose mérite une mention spéciale : cette maladie infectieuse chronique d'origine encore indéterminée revêt une symptomatologie très variée :

Des signes généraux vagues : asthénie, anorexie, amaigrissement, transpiration nocturne, troubles gastro-intestinaux ;

Des nodules cutanés ou sur les muqueuses ;

Des symptômes articulaires sous forme d'arthralgies, des raideurs aux doigts, qui présentent un gonflement fusiforme par infiltration des tissus mous ; radiologiquement, on voit aux doigts des zones de raréfaction à l'emporte-pièce ;

Des manifestations pulmonaires variées donnant aux rayons-X une image miliaire très suggestive ;

Parfois, des manifestations neurologiques ; syndrome méningé, signes oculaires, lésions des nerfs craniens ;

Les signes de laboratoire suivants : une calcémie élevée, un phosphore normal et une phosphatase alcal ne augmentée ; une augmentation des globulines α_2 et γ.

Un test négatif à la tuberculine sera un argument de plus en faveur d'une sarcoïdose mais la biopsie sera bien souvent indispensable pour un diagnostic positif, biopsie faite au niveau d'un nodule cutané, d'un ganglion ou du foie.

Comme traitement, seuls les corticostéroïdes ont donné quelques résultats.

D. *Arthrites dues à des troubles métaboliques et nutritifs*

1. LES AVITAMINOSES :

Les principales avitaminoses pouvant s'accompagner de manifestations articulaires sont le scorbut, qui peut provoquer des hémorragies sous-périostées, le plus souvent aux jambes, bien reconnaissables à la radiographie, et donner des douleurs aux membres en plus des autres signes classiques, la pellagre, le béri-béri et le rachitisme.

Dans le cadre des avitaminoses il faut placer les douleurs de croissance et les épiphysites vertébrales, qui se rencontrent depuis l'âge de neuf ou dix ans jusqu'à l'âge de la soudure osseuse totale. Il serait trop long de parler du métabolisme du calcium et du phosphore et du rôle de la vitamine D dans le mécanisme de minéralisation osseuse ; disons seulement qu'il semble exister dans ces deux maladies un trouble métabolique de cet ordre. Pour Laurence, les douleurs de croissance, dont l'origine se situe aux métaphyses, seraient dues à des micro-infections staphylococciques bloquées par le tissu réticulo-endothélial de l'os jeune ; on a pu retrouver au microscope électronique des petits foyers de sclérose correspondant à ces micro-infections bloquées.

Cliniquement, on observera un endolorissement des membres et un peu de gonflement des articulations, parfois une légère hydarthrose et une douleur objective précise au cartilage de croissance. Il n'y a pas ou peu de fièvre ; c'est un diagnostic qu'il faut porter avec beaucoup de prudence, presque en rétrospective, en gardant en mémoire les maladies plus importantes telles le R.A.A., la tuberculose ostéo-articulaire, les tumeurs osseuses et l'ostéomyélite atténuée.

L'épiphysite vertébrale douloureuse est une dystrophie ostéochondro-épiphysaire des corps vertébraux prédominant aux angles antérieurs.

Elle se manifeste cliniquement par des douleurs rachidiennes apparaissant aux mouvements ou dans certaines positions, une tendance à la fixation d'un segment de la colonne et une sensibilité objective de quelques apophyses épineuses ; à la période d'état les phénomènes locaux se précisent et on peut avoir les signes radiologiques de présomption suivants : absence de corniche aux rebords antérieurs des vertèbres, une architecture trabéculaire moins précise, un pincement discal antérieur et un léger aplatissement de la partie antérieure du corps vertébral. L'évolution se fait vers la recalcification et la régularisation de la forme et des contours vertébraux mais il pourra persister une légère cyphose due au tassement antérieur des vertèbres, à l'endroit de la zone de croissance.

Traitement :

Dans les cas graves il pourra être nécessaire de prescrire l'immobilisation en décubitus durant

plusieurs mois ; il faudra par ailleurs rechercher et traiter les foyers d'infection (amygdales, pharynx, côlon, appendice) et les dysfonctions endocriniennes, et, enfin, utiliser toute thérapeutique capable de favoriser l'amélioration de l'état général.

2. LA MALADIE DE GAUCHER :

Cette maladie familiale due à un trouble du métabolisme lipidique se voit surtout chez les Juifs et est caractérisée par une infiltration des cellules du système réticulo-endothélial par des phospholipides à tous les niveaux : foie, rate ganglions, moelle osseuse, etc.

La maladie se manifeste par une splénomégalie, une hépatomégalie, de l'anémie avec leucopénie et thrombocytopénie, des hémorragies, une pigmentation brune de la peau, une température légèrement au-dessus de la normale et comme manifestations articulaires, des douleurs intermittentes et, surtout, une atteinte élective de la hanche : radiologiquement, on voit un aspect mité ou troué, un pincement de l'interligne articulaire, et le diagnostic différentiel sera surtout à faire avec une tuberculose et une ostéochondrite. La ponction de la moelle osseuse montrera la présence des cellules caractéristiques de Gaucher. Le traitement est purement palliatif ; splénectomie, mesures orthopédiques parfois.

3. L'ALCAPTONURIE ET L'OCHRONOSE :

Cette maladie est caractérisée par la présence d'alcaptone (ou acide homogentisique) dans l'urine qui prend une coloration noirâtre ou brune lorsqu'elle est exposée à l'air. L'alcaptone est un produit de désintégration de deux acides aminés, la tyrosine et la phénylamine. L'abondance d'acide homogentisique dans le sang donne à la longue à certains tissus comme les cartilages du nez et les oreilles, de la peau et de la cornée une coloration foncée (ochronose) ; on observe par ailleurs des signes d'arthrite simulant l'arthrite rhumatoïde avec liquide intra-articulaire. Radiologiquement, on verra un pincement articulaire, des exostoses et des calcifications ligamentaires, et, si l'affection intéresse la colonne vertébrale, un aplatissement et une calcification des disques intervertébraux.

Le traitement sera encore ici symptomatique et empirique : vitamine C, salicylate et corticostéroïdes.

4. L'OSTÉO-ARTHROPATHIE PNEUMIQUE DE PIERRE MARIE :

Cette maladie est secondaire à une affection pulmonaire chronique, une tumeur pulmonaire ou une malformation cardiaque avec cyanose, et se manifeste aux mains par de l'hippocratisme digital, une hypertrophie des tissus mous, une périostite ossifiante et des lésions des cartilages ; les lésions surviennent des mois après le début de la maladie causale et le diagnostic sera facile si on pense à la rechercher.

E. *Tumeurs osseuses et troubles du développement osseux*

Les tumeurs au niveau des articulations sont ordinairement primitives, car exception faite de la colonne vertébrale, les métastases sont extrêmement rares au voisinage des articulations.

Presque toutes les variétés de tumeurs bénignes ou malignes prenant naissance dans l'os, dans le cartilage ou dans les tissus péri-articulaires peuvent se rencontrer chez l'enfant ; aussi il ne saurait être question de les énumérer ici, le diagnostic positif se faisant surtout par la radiographie et la biopsie, le lecteur devra se reporter aux ouvrages spécialisés pour une étude plus détaillée. Signalons seulement les plus fréquentes :

1. Les exostoses multiples, bénignes, mais pouvant causer de la gêne aux mouvements et des douleurs ;
2. La tumeur à cellules géantes dont la nature bénigne est encore discutée ;
3. Les chondroblastomes, le chondrome, le fibrome chondromixoïde, le fibrosarcome de la synoviale de pronostic très sombre ;
4. L'hémangiome ;
5. Le kyste osseux anévrismal.

Parmi les troubles de développement osseux signalons : la dysplasie fibreuse et l'enchondromatose.

L'enchondromatose est une prolifération du tissu cartilagineux dans la métaphyse des os ; elle entraîne un refoulement du cortex qui s'amincit et se déforme ; elle se voit au voisinage des articulations des mains, des pieds et des os longs. Radiologiquement, étant donné la radio-transparence du tissu cartilagineux, on verra des zones claires de forme irrégulière, un amincissement du cortex osseux qui est parfois complètement traversé par cette prolifération cartilagineuse ; des fractures pathologiques viendront souvent compliquer la maladie ou la mettre en évidence. Il reste à préciser si la transformation néoplasique est possible ; tout ce qu'on peut dire c'est que le patient souffrant de cette maladie a plus de chance de développer une tumeur cartilagineuse maligne.

Les signes suivants pourront suggérer une étiologie néoplasique et orienter le diagnostic :

— une atteinte monoarticulaire, sans histoire de traumatisme antérieur ;

— l'absence ou le peu d'intensité des douleurs ;

— l'évolution régulière sans rémission ni exacerbation ;

— une sédimentation normale, dans le cas d'une tumeur bénigne ; dans les tumeurs malignes, la sédimentation s'élève ;

— une phosphatase alcaline élevée va de pair avec des tumeurs malignes alors qu'on assiste à des changements rapides dans l'aspect clinique.

F. *L'arthrite traumatique*

Le terme d'arthrite traumatique doit être réservé aux manifestations articulaires résultant d'un traumatisme assez important (jeu, sport) pour causer une inflammation aiguë avec douleur, gonflement, impotence, et présence de liquide dans une articulation auparavant normale.

Le traumatisme produit une synovite aboutissant parfois à un épaississement de la synoviale et un épanchement souvent hémorragique. On verra au niveau de l'articulation touchée du gonflement, une limitation des mouvements, une sensibilité à la palpation, des signes d'épanchement, du crépitement parfois et une contracture musculaire de voisinage ; l'articulation est douloureuse et les mouvements exagèrent la douleur. Un épanchement récidivant doit faire soupçonner une lésion intra-articulaire.

Traitement :

En période aiguë, le repos est nécessaire et on recommandera l'application de chaleur ; certains médecins préfèrent les compresses froides. Si l'épanchement est abondant il faut l'évacuer et appliquer un bandage compressif. S'il y a fracture, le traitement orthopédique sera nécessaire. En période chronique, on prescrira de la mobilisation passive puis active, l'application de chaleur, et des traitements physiothérapiques.

G. *L'ostéochondrite dissécante*

Cette affection, caractérisée histologiquement par une nécrose aseptique d'un os ou d'une épiphyse avec ultérieurement fragmentation et formation de séquestres, semble causée par un apport sanguin insuffisant auquel s'ajouterait peut-être l'action d'un traumatisme.

L'ostéochondrite se voit surtout à la tête fémorale, la cavité cotyloïde, la tubérosité tibiale antérieure, aux condyles fémoraux, au scaphoïde et au calcanéum.

Symptômes :

Le principal symptôme est une douleur localisée, avec limitation des mouvements et une boiterie, si l'affection siège au membre inférieur. La persistance de douleur et de malaises après un traitement approprié pour un traumatisme devra faire songer à l'ostéochondrite.

La lésion provoque des spasmes musculaires et graduellement une atrophie musculaire, par exemple, au quadriceps dans le cas d'une ostéochondrite du genou.

Radiologiquement, on ne verra rien d'anormal au début mais quelques semaines plus tard, on verra l'os ou l'épiphyse se densifier, des séquestres se former, ou une cavité dans la surface articulaire avec formation d'un séquestre.

Traitement :

Le traitement comporte le repos, avec immobilisation au début. Si nécessaire, il faut pratiquer une arthrotomie, comme, par exemple, pour l'ablation de séquestre au genou.

H. *Affections diverses*

1. L'HYDARTHROSE INTERMITTENTE :

Il s'agit d'une affection chronique caractérisée par la réapparition périodique d'un épanchement articulaire, au genou, le plus souvent ; d'étiologie inconnue, on l'a rattachée à une infection, à un traumatisme, à une réaction urticarienne ou à une dysendocrinie. On la rencontre plus souvent chez les filles autour de la puberté.

Histologiquement, il s'agit d'une infiltration œdémateuse et lymphocytaire de la synoviale et des tissus avoisinants, c'est-à-dire, d'une véritable synovite, qui aboutit à la formation de villosités.

Symptômes :

Le principal signe est l'épanchement articulaire, unilatéral le plus souvent, survenant à toutes les deux ou trois semaines et durant quelques jours ; il n'y a aucun signe d'inflammation locale ni de réaction générale, et la sédimentation est normale. On note une légère impotence et une limitation des mouvements ; ceux-ci sont douloureux. L'affection peut évoluer ainsi durant des années.

Le diagnostic différentiel est à faire avec les autres causes d'épanchement, soit les traumatismes, les infections, qui n'ont cependant pas ce caractère intermittent et récidivant.

Traitement :

Le salicylate est inefficace de même que les autres médicaments. Étant donné la possibilité d'une origine allergique il est bon de rechercher, par exemple, une anaphylaxie alimentaire, et éliminer les aliments incriminants. L'hydrocortone intra-articulaire peut être tentée et, en cas d'échec, la radiothérapie qui permet des rémissions prolongées ; en dernier ressort, la synovectomie pourra être faite.

2. L'ARTHRITE HÉMOPHILIQUE :

C'est une manifestation rattachable à l'hémophilie, qui obéit aux mêmes lois que cette maladie ; la tendance aux hémorragies et l'allongement du temps de coagulation qui la caractérisent semblent bien causés par une déficience du facteur VIII (antihémophilique) ou un excès de substance inhibitrice (antithromboplastine) les autres facteurs de coagulation étant normaux. Une histoire familiale et la notion d'hémorragies répétées dans le passé, et se produisant facilement, orienteront le diagnostic.

Symptômes :

L'arthrite survient après un traumatisme léger ; il y a épanchement de sang dans l'articulation et gonflement de l'articulation qui devient douloureuse, chaude et s'immobilise en flexion. Cette phase aiguë dure de quelques jours à quelques semaines ; le sang se résorbe plus ou moins rapidement. Le sang non résorbé produit une synovite se manifestant par les signes habituels de l'inflammation. La répétition des hémorragies intra-articulaires distend la capsule qui s'épaissit. La synovite chronique s'accompagne de destruction du cartillage et souvent d'hémorragie dans l'os, et même de destruction osseuse qui amène des déformations des surfaces articulaires et osseuses, et secondairement des subluxations ou de l'ankylose fibreuse ou osseuse.

Radiologiquement, on verra au début une distention de la capsule qui laisse soupçonner l'hémorragie, une augmentation de densité à cause de la présence du sang et plus tard une destruction du cartilage et de l'os.

Traitement :

Le traitement général comporte l'administration de facteur VIII sous forme de sang total frais ou de plasma sec, lyophilisé, car ce facteur VIII se détériore dans le plasma congelé ; il se conserverait mieux dans du sang total citraté que du sang oxolaté. La fraction plasmatique I de Cohn a donné des résultats moins heureux qu'on ne l'espérait. Localement, on sera justifié de faire l'aspiration de l'épanchement s'il est abondant ;

la thrombine injectée dans l'articulation peut assurer l'hémostase.

3. LES MALADIES DU COLLAGÈNE :

Rappelons que, à la suite des travaux de Klemperer, Pollack et Bæhr, en 1942, on a groupé sous ce titre toute une série de maladies caractérisées par des modifications du tissu conjonctif qui subit une dégénérescence fibrinoïde, le collagène étant la substance contenue dans les fibres du tissu conjonctif. Ces maladies dont les caractères communs seront donnés plus bas, donnent toutes des manifestations articulaires ou para-articulaires et c'est à ce titre qu'elles intéressent la rhumatologie.

À côté de la périartérite noueuse, du lupus disséminé, de la sclérodermie, de la dermatomyosite et de la maladie sérique, on a tendance aujourd'hui à faire entrer dans le cadre des collagénoses, la fièvre rhumatismale ou le R.A.A., l'arthrite rhumatoïde, l'érythème noueux et le purpura rhumatoïde, à cause, précisément, des caractères que ces maladies ont en commun, à savoir :

a) Une évolution chronique très longue entrecoupée de rémissions, et d'exacerbations sous l'influence du *stress* ou d'autres facteurs ;

b) Une allure clinique suggérant une participation ou une étiologie infectieuse sans qu'on puisse trouver un agent causal spécifique ;

c) Les signes généraux de fièvre, d'asthénie et d'amaigrissement durant les phases d'activité ;

d) Des manifestations articulaires, cardiaques, pulmonaires et rénales dans des proportions variables ;

e) La dégénérescence fibrinoïde ;

f) Les adénopathies, les nodules ;

g) La sédimentation élevée ;

h) L'augmentation des globulines dans le sang et la baisse de l'albumine ;

i) L'amélioration des phénomènes aigus sous l'influence de l'ACTH et des corticostéroïdes, la plupart du temps sans modification de l'évolution générale.

4. LA MALADIE SÉRIQUE :

Il s'agit d'une réaction du type anaphylactique survenant une à trois semaines après une injection de sérum, et se manifestant par les signes suivants:

a) Une réaction urticariennne, érythémateuse, prurigineuse ;

b) De la fièvre ;

c) Des douleurs articulaires et, parfois, des fluxions qui peuvent simuler un R.A.A. ou une arthrite rhumatoïde ;

d) Des adénopathies ;

e) Des signes d'atteinte rénale sous forme d'oligurie, d'albuminurie et de cylindrurie ;

f) Parfois, dans le sang, une éosinophilie ; la sédimentation est habituellement normale.

Cette maladie disparaît sans séquelle avec le traitement suivant : adrénaline, anti-histaminiques, ACTH et corticostéroïdes, calcium intraveineux et médication antiprurigineuse.

5. AUTRES AFFECTIONS :

Le purpura rhumatoïde ou anaphylactoïde non thrombocytopénique (ou maladie de Henoch-Schölein) se rencontre également chez l'enfant et est caractérisé par l'association de purpura, de polyarthrite, de néphrite aiguë et de douleurs abdominales avec méléna. Le pronostic est bon, et le traitement est purement symptomatique ; le repos contribue à réduire l'incidence et la gravité de la néphrite. Si on peut mettre en évidence une anaphylaxie, il faudra la corriger. Quant à l'ACTH et aux stéroïdes, ils ont donné des résultats décevants.

L'érythème noueux avec ses signes généraux, l'angine, l'arthrite qui marquent le début, et l'apparition de gros nodules rougeâtres ou bleutés sous la peau, est de diagnostic facile et ne laisse aucune suite. Quant à la périartérite noueuse, le lupus érythémateux disséminé, et la sclérodermie, ils ne se voient guère chez l'enfant mais plutôt chez l'adolescent et l'adulte jeune.

BIBLIOGRAPHIE

1. AERGETER, E., et KIRKPATRICK, J. A., Orthopædic diseases, *Saunders*, Philadelphie.

2. BERHEIM, M., *Rev. rhumatisme*, **18** : 353, 1951.
3. BONNET, P., et THIERS, H., *Rev. rhumatisme*, **21** : 476, 1954.
4. COMROE, Arthritis, *Lea & Febiger*, Philadelphie.
5. COSTE, F., Le rhumatisme, 1951.
6. COSTE, E., et DEBARRE, C., Cortisone et cortiso-stimulines en rhumatologie.
7. DEBRÉ, LESNE, et ROHMER, Pathologie infantile.
8. DUNEAN, G., Diseases of metabolism, *Saunders*, Philadelphie.
9. LAMY, M., *Rev. rhumatisme*, **18** : 345, 1951.
10. LAURENCE, *Rev. praticien*, **8** : 817-821, (11 mars) 1957.
11. LEMIERRE et RAVINA, Traité de médecine, t. XVII, *Masson et Cie*, Paris.
12. NELSON, W. E., Textbook of pædiatrics, *Saunders*, Philadelphie.
13. SORREL, E., et DELABAYE, A., *Rev. praticien*, **8** : 823-839, (11 mars) 1957.
14. TRAUT, Rheumatic diseases.
15. WEDUM, B. G., et RHODES, P. H., *J.A.M.A.* : **157** : 981, (19 mars) 1955.
16. WINTROBE, M., Clinical hæmatology, *Lea & Febiger*, Philadelphie.
17. WISSLER, A., *Rev. rhumatisme*, **18** : 7, 1951.

NOUVEAUX FACTEURS DE CROISSANCE DANS LA LEVURE DE BIÈRE *

André LEMONDE[1] et René CHARBONNEAU[2]

INTRODUCTION

A. REVUE DE LA LITTÉRATURE

Les différentes étapes du cycle vital et de la métamorphose de *Tribolium confusum* Duval ont été décrites en détail par Thomas Park (28). Le cycle court et sans diapause de ce coléoptère ainsi que la facilité de son élevage en font un sujet de choix pour les travaux de nutrition. Aussi, ses besoins en protéines, en glucides, en lipides, en sels minéraux et en vitamines sont très bien connus. Magis (24), puis Lipke et Frænkel (23) ont présenté des revues complètes de tous ces besoins.

Beaucoup d'auteurs ont étudié l'importance de la levure de bière dans l'alimentation des larves de *T. confusum*. Plusieurs d'entre eux ont signalé l'existence de facteurs encore indéterminés dans les fractions de cette levure soluble et insoluble dans l'eau. En effet, dès 1939, Fröbrich (12), puis Offhaus (26) ont démontré que *T. confusum*, en plus de la thiamine et de la riboflavine, requiert des facteurs de croissance contenus dans ces deux fractions de la levure de bière. Quelques années plus tard, Frænkel et Blewett (7) ont fait une étude assez poussée des besoins en vitamines de *T. confusum*. Au cours de leurs travaux, ces auteurs ont observé que les larves croissaient plus rapidement quand ils remplaçaient les vitamines de la diète par un extrait de levure. Par la suite, plusieurs chercheurs ont confirmé cette observation et quelques-uns ont tenté d'isoler de la levure les facteurs responsables de cette stimulation de la croissance (8, 14, 15 et 29).

En 1949, Frænkel et ses collaborateurs (5) ont réussi à isoler de la fraction de la levure soluble dans l'eau, la vitamine B_t. En 1952, Carter, Bhattacharyya, Weidman et Frænkel (1) ont démontré que la vitamine B_t est identique à la 1-carnitine, bétaïne de l'acide β-hydroxy-γ-amino-butyrique. Sans carnitine, les larves de *Tenebrio molitor* et de plusieurs autres espèces d'insectes meurent avant de pouvoir se transformer en adulte. Chez les vertébrés, la carnitine est reconnue depuis longtemps comme un des constituants du muscle.

En 1954, French (10) a étudié les besoins en vitamines de *T. confusum* recevant un régime avec ou sans glucides. Cet auteur a démontré qu'en plus des vitamines déjà connues, *T. confusum* requiert au moins deux autres facteurs de croissance contenus dans la levure de bière.

Nous présentons dans le tableau I un résumé de toute la question.

TABLEAU I

Nouveaux facteurs de croissance dans la levure de bière

A. Fraction soluble dans l'eau (5, 6, et 10) ;
   1. Facteur de croissance (10) ;
   2. Cornitine ou *Tribolium-Imago-Faktor* (1, 8, 11, 13 et 27).

B. Fraction insoluble dans l'eau. Contient un ou plusieurs facteurs (5, 6, 10, 14, 15 et 29).

* Thèse présentée au concours d'agrégation de la Faculté de médecine de l'Université Laval, par A. Lemonde, en juillet 1962. Ce travail est une partie de la thèse présentée à l'École des gradués de l'université Laval, par R. Charbonneau, pour l'obtention du grade de docteur ès sciences biologiques, en août 1961. Il a été partiellement publié dans le *Canadian Journal of Zoology* et dans les *Archives internationales de Physiologie et de Biochimie*. Ce travail a été fait grâce à l'aide financière du Conseil des recherches agricoles de la Province de Québec.

1. Associé en recherches médicales, Conseil médical des Recherches, Ottawa.

2. Actuellement en voyage d'études au Collège de France, à Paris. Détenteur d'une bourse postdoctorale du Conseil national des Recherches, Ottawa.

B. OBJET ET DIVISION DE CE TRAVAIL

Le présent travail constitue une contribution à l'étude des facteurs de croissance dont nous venons de rapporter la présence dans la levure de bière. Voici en peu de mots les grandes divisions de cette thèse.

Après avoir confirmé la nécessité de ces facteurs pour les larves de *T. confusum*, nous en avons déterminé quelques propriétés physiques et chimiques : solubilité dans différents solvants, stabilité à la chaleur, pH optimum, composition en acides aminés. Nous avons alors séparé la levure en deux fractions ; l'une soluble dans l'eau et l'autre, insoluble dans l'eau. Chacune de ces deux fractions renferme des facteurs de croissance. Après avoir établi les relations entre ces facteurs et le taux d'azote dans les régimes alimentaires, nous avons expérimenté séparément sur la fraction de la levure insoluble dans l'eau.

Dans le but d'isoler davantage le ou les facteurs présents dans cette fraction insoluble, nous l'avons soumis à l'action de diverses enzymes protéolytiques telles que la papaïne, la trypsine et la pepsine.

C. MÉTHODES EXPÉRIMENTALES GÉNÉRALES

Les résultats que nous exposons dans cette thèse ont tous été obtenus avec les larves de *T. confusum*. Afin de simplifier la présentation de ce travail, nous décrivons ici toutes les manipulations concernant l'élevage de cette espèce d'insecte ainsi que la fabrication et la composition des régimes de base utilisés.

1. *Lignée de « T. confusum » :*

Tous les insectes que nous utilisons proviennent d'une lignée que nous considérons comme pure. En effet, depuis déjà 12 ans, nous poursuivons sans arrêt l'élevage de ce coléoptère dans une diète composée de farine de blé entier passée au sas n° 80 et de cinq pour cent de levure de bière desséchée. À peu près tous les jours, nous ensemençons de nouvelles colonies avec des jeunes adultes provenant de colonies différentes pour éviter une consanguinité possiblement dangereuse.

2. *Méthode d'élevage :*

Nos méthodes d'élevage s'inspirent de celles déjà publiées par Huot, Bernard et Lemonde (17), puis Lemonde et Bernard (19). Nous n'en donnerons donc ici qu'un bref aperçu.

Dans une culture de 14 à 15 jours, nous enlevons les œufs à l'aide d'un tamis approprié. Nous nettoyons parfaitement les œufs de tout débris de farine ou de son en les faisant rouler à plusieurs reprises sur une feuille de papier et en rejetant à chaque reprise les déchets qui demeurent attachés à la feuille. Cette opération terminée, nous déposons les œufs dans un bocal vide que nous plaçons dans une étuve spécialement aménagée pour l'élevage des insectes. Quinze heures plus tard, nous étendons les œufs sur une feuille de papier et après quelques minutes, nous les faisons rouler sur une autre feuille de papier. Les larvules restent alors fixées sur la feuille et, à l'aide d'une spatule et d'un petit pinceau, nous les transférons dans la bouteille contenant la diète synthétique.

Pour chacun des régimes mis à l'essai, nous prélevons 50 larves de zéro à 15 heures et nous les divisons en cinq lots de 10 larves chacun. Ces larves sont déposées dans des bouteilles mesurant 40 mm de hauteur par 40 mm de diamètre. Chaque bouteille renferme environ trois grammes de régime. Nous rangeons les bouteilles dans une étuve où la température est maintenue constante à 28 ± 1°C. et l'humidité relative à $70 \pm 5\%$.

3. *Détermination de la valeur nutritive des régimes :*

La plus intense période de croissance chez l'insecte est le stade larvaire. Durant cette période, l'insecte se nourrit afin de croître et d'amasser les réserves qui lui seront nécessaires lors de sa métamorphose en pupe et par la suite en adulte. C'est donc durant ce stade que *T. confusum* est le plus sensible aux déficiences alimentaires, lesquelles se manifestent par un retard dans la croissance ou par la mort de l'animal. Pour juger de la valeur nutritive des différents régimes et des divers aliments que nous étudions au cours de ce travail, nous avons toujours utilisé comme critère le temps que prennent les larves pour atteindre

le stade pupe, c'est-à-dire la durée du stade larvaire. Dix-sept jours après le début de l'expérience, nous faisons une première inspection des bouteilles. Dès l'apparition des prépupes, nous visitons les régimes tous les jours, nous enregistrons le nombre de pupes présentes et le temps qui leur fut nécessaire pour atteindre ce stade.

Nous présentons généralement nos résultats de la façon suivante. Après avoir donné le nombre de larves qui ont atteint le stade pupe et les temps limites requis pour accomplir cette transformation, nous calculons, en jours, la durée moyenne du stade larvaire et son erreur normale. Le nombre exprimant cette moyenne est obtenu au moyen de la formule suivante :

$$M = \frac{\Sigma\, Fm}{N}$$

M : Durée moyenne du stade larvaire, en jours.
F : Nombre de pupes le nième jour
m : Le nième jour de l'expérience.
N : Le nombre total de pupes à la fin de l'expérience.

4. *Fabrication et composition des régimes de base :*

Nous détaillons, dans les tableaux II et III, la composition des régimes de base et des mélanges de vitamines que nous avons utilisés au cours de ce travail. Le mélange de vitamine MV-I est un mélange minimum composé d'après les données de Frænkel et Blewett (8) et de Lemonde et Bernard (21). Le mélange MV-II est le mélange optimum tel que décrit par French (10). Ce dernier mélange est généralement inclus dans le régime dépourvu de glucides. Nous exposons dans le tableau IV, la composition du mélange salin n° 2, U.S.P. XIII.

TABLEAU II

Composition des régimes de base en pourcentage

INGRÉDIENTS	R-1	R-2	R-3	R-4
Caséine	0	20,0	48,0	95,0
Glucose	95,0	75,0	47,0	0
Cholestérol	1,0	1,0	1,0	1,0
Mélange salin n° 2, U.S.P. XIII	4,0	4,0	4,0	4,0

TABLEAU III

Composition des mélanges de vitamines, µg/g de régime

VITAMINES	MV-I	MV-II
Chlorhydrate de thiamine	1,0	25,0
Riboflavine	2,0	12,5
Chlorhydrate de pyridoxine	1,0	12,5
Acide nicotinique	8,0	50,0
Pantothénate de calcium	4,0	25,0
Biotine	0,05	0,5
Acide folique	0,2	2,5
Choline	1 500,0	500,0
Inositol	—	250,0

TABLEAU IV

Composition du mélange salin n° 2, U.S.P. XIII

SELS	FORMULES CHIMIQUES	Pourcentage
Orthophosphate monocalcique	$Ca(H^2PO^4)^2.\ H^2O$	13,58
Lactate de calcium	$Ca(C^3H^5O^3)^2.\ 5H^2O$	32,70
Citrate ferrique	$FeC^6H^5O^7.\ 5H^2O$	2,97
Sulfate de magnésium	$MgSO^4.\ 7H^2O$	13,70
Orthophosphate dipotassique	K^2HPO^4	23,98
Orthophosphate monosodique	$NaH^2PO^4.\ H^2O$	8,72
Chlorure de sodium	NaCl	4,35

Pour fabriquer ces régimes, nous pesons et mêlons la caséine, le cholestérol, la choline, les sels minéraux et celles des vitamines que nous utilisons en assez grande quantité pour être pesées. Dans un cristallisoir, nous pesons le glucose auquel nous ajoutons les autres vitamines en solution aqueuse. Nous mélangeons et nous desséchons ce dernier mélange et nous l'incorporons au premier. Nous broyons et mélangeons le tout dans un moulin à billes que nous laissons tourner de six à 12 heures.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

A. NÉCESSITÉ DE CES FACTEURS

Au tout début de nos travaux, il convenait de choisir une diète synthétique dans laquelle les facteurs de croissance recherchés puissent manifester leur activité sur la croissance des larves de *T. confusum*. Nous avons donc essayé de déterminer les relations existant entre la levure de bière, les mé-

langes de vitamines et le taux de caséine dans un régime synthétique. Connaissant ces relations, nous avons établi un régime de base qui nous servira dans nos travaux subséquents.

Méthodes expérimentales

Nous avons utilisé au cours de cette expérience les régimes de base R-2 et R-3 et les mélanges de vitamine MV-I et MV-II tels que décrits dans les tableaux II et III.

Résultats et discussion

Les résultats que nous avons groupés dans le tableau V démontrent nettement l'importance de la levure de bière dans la nutrition des larves de *T. confusum*. En effet, quel que soit le régime utilisé, l'addition de cinq pour cent de levure donne toujours des résultats sensiblement égaux à ceux que nous obtenons avec la farine de blé entier. Ceci confirme les données déjà publiées par différents auteurs (8, 10, 19 et 29).

Avec le régime basal n° 3 (48 pour cent de caséine) et le mélange de vitamines MV-II, les larves atteignent le stade pupe en 19,9 jours. Avec le régime n° 2 (20 pour cent de caséine) et le mélange de vitamines MV-II, il faut 13 jours de plus aux larves pour compléter leur croissance, soit 33 jours. Vingt pour cent de caséine semble donc une quantité insuffisante pour subvenir aux besoins protéiques des larves de *T. confusum*.

Si nous utilisons le mélange de vitamines MV-I avec le régime basal renfermant 48 pour cent de caséine, la croissance larvaire dure 27,6 jours, soit sept jours de plus qu'avec le mélange de vitamines MV-II. Nous attribuons cette différence de sept jours à la trop faible quantité d'acide nicotinique du mélange de vitamines MV-I (9).

Avec le régime basal contenant 20 pour cent de caséine et le mélange de vitamines MV-I, les larves atteignent le stade pupe en 34 jours. Il n'existe donc aucune différence entre les résultats obtenus avec les deux mélanges de vitamines lorsque la diète renferme 20 pour cent de caséine.

De ces résultats, nous pouvons conclure que les larves de *T. confusum* croissent plus rapidement dans un régime contenant 48 pour cent de caséine. Cette différence de croissance ne semble pas due cependant à la plus grande quantité de caséine dans la diète. En effet, dans une diète contenant 20 pour cent de caséine et cinq pour cent de levure, les larves se développent aussi rapidement que dans une diète contenant 48 pour cent de caséine. Or, la quantité de protéines apportée par cinq pour cent de levure n'équivaut certainement pas

TABLEAU V

Importance de la levure de bière dans l'alimentation des larves de T. Confusum

Régime de base	Mélange de vitamines	Levure de bière en pourcentage	Nombre de pupes sur 50 larves	Durée du stade larvaire en jours	
				Moyenne $\pm \sigma M$	Temps limites
N° 3	—	5	42	21,6±0,11	21 - 24
N° 2	—	5	44	21,3±0,15	20 - 23
N° 3	N° II	–	47	19,9±0,16	19 - 22
N° 2	N° II	–	44	32,9±0,45	28 - 37
N° 3	N° I	–	42	27,6±0,20	24 - 31
N° 2	N° I	–	39	34,4±0,14	29 - 42
N° 3	N° II	5	49	16,3±0,08	16 - 19
N° 2	N° II	5	49	17,5±0,10	17 - 19
N° 3	N° I	5	47	18,4±0,12	18 - 21
N° 2	N° I	5	48	19.4±0,26	18 - 22
Farine de blé entier	—	5	49	17,2±0,13	17 - 20

à la quantité présente dans 28 pour cent de caséine. Il semble donc que ces facteurs recherchés dans la levure soient aussi présents dans la caséine.

Conclusions

Nous avons confirmé la présence dans la levure de bière de facteurs nécessaires au développement normal de *T. confusum*. La caséine semble aussi contenir les facteurs recherchés. Avec le régime de base n° 2 et le mélange de vitamines MV-I, nous pouvons facilement mettre en évidence l'activité des facteurs que nous recherchons dans la levure.

B. QUELQUES PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES DE CES FACTEURS

Pour faire suite aux données préliminaires décrites plus haut, nous avons entrepris une série d'expériences dans le but de découvrir quelques propriétés physiques et chimiques des facteurs recherchés.

Méthodes expérimentales

Au cours de ces expériences, nous avons utilisé le régime de base n° 2 et le mélange de vitamines MV-I. Lors des essais avec les hydrolysats acide et basique, nous avons substitué l'amidon au glucose dans le régime de base. Cette substitution est nécessaire afin d'éviter la réaction entre les acides aminés et le glucose (réaction de Maillard).

a) Les cendres :

Pour obtenir les cendres de la levure, nous avons effectué deux incinérations de sept heures chacune dans un four maintenu à 500 °C. À cette fin nous avons utilisé des creusets de porcelaine préalablement lavés avec de l'acide nitrique à 20 pour cent et chauffés à poids constant. Connaissant la teneur en cendres de la levure, nous avons ajouté au régime de base les cendres correspondant à un et à cinq pour cent de levure et finalement, nous avons ajouté deux pour cent de cendres.

b) Solubilité dans les solvants organiques :

Nous avons déposé dans un soxhlet une quantité connue de levure que nous avons traitée soit à l'éthanol absolu redistillé, soit à l'éther anhydre, soit au benzène durant 24 heures. Tous les résidus obtenus ont été asséchés dans un dessicateur à vide et nous les avons ajoutés au régime de base au taux de cinq pour cent. Afin d'épuiser complètement la levure, nous avons effectué sur le même échantillon trois extractions successives de 24 heures chacune : l'une à l'éthanol, l'autre à l'éther et la troisième au benzène. Nous appelons levure délipidée le résidu de toutes ces extractions.

c) Traitement à la chaleur :

Pour étudier les effets de la chaleur sur les facteurs recherchés, nous avons chauffé des échantillons de 15 grammes de levure délipidée à des températures variant de 50 à 150 °C. La durée du chauffage a toujours été de 24 heures et l'opération était faite dans une étuve à l'air libre.

d) Extraction à différents pH :

Nous avons mélangé 20 grammes de levure délipidée à 200 ml d'une solution d'HCl ou de NaOH de pH déterminé et nous avons agité sur un tourneur automatique pendant dix minutes. Le pH était alors réajusté et l'agitation poursuivie durant 24 heures. Tous les résidus obtenus ont été filtrés, lavés avec de l'eau distillée, de l'alcool et de l'éther puis asséchés dans un dessicateur à vide. Nous avons ajouté ces diverses fractions au taux de cinq pour cent dans le régime de base.

e) Solubilité dans l'eau :

Pour séparer complètement les fractions soluble et insoluble de la levure dans l'eau, nous avons mélangé 100 grammes de levure délipidée à un litre d'eau et nous avons agité continuellement en chauffant à 97 °C. pendant 10 à 20 minutes. Nous avons filtré le résidu et nous l'avons entraîné de nouveau dans de l'eau distillée. Le même traitement a été répété jusqu'à l'obtention d'un extrait clair, ce qui a nécessité de six à huit lavages consécutifs. Nous avons asséché la fraction insoluble avec de l'alcool et de l'éther.

f) Hydrolyse acide de la levure délipidée :

Nous avons mélangé 300 ml d'acide sulfurique 8N avec 30 grammes de levure délipidée et nous avons chauffé dans un bain-marie, sous reflux, durant 24 heures. Après avoir filtré nous avons neutralisé avec un léger excès d'hydroxyde de baryum 1,2N et nous avons précipité cet excès de baryum avec le carbonate d'ammonium 1M. L'extrait ainsi obtenu a été concentré *in vacuo* et lyophilisé. Comme l'hydrolyse acide détruit le tryptophane et la cystine (16 et 30), nous avons ajouté ces acides aminés dans le régime de base lors de nos essais biologiques.

g) Hydrolyse basique de la levure délipidée :

Nous avons mélangé 300 ml d'une solution d'hydroxyde de baryum avec 30 grammes de levure délipidée et nous avons chauffé dans un bain-marie, sous reflux, en agitant continuellement durant 48 heures. Après avoir filtré, nous avons neutralisé l'hydroxyde de baryum avec le carbonate d'ammonium 1M. L'extrait ainsi préparé a été concentré *in vacuo* et nous l'avons ajouté sous forme liquide dans le régime basal. L'hydrolyse basique détruit la cystéine, la cystine et l'arginine (16 et 30). Nous avons donc ajouté ces acides aminés dans le régime de base lors de nos essais biologiques.

Résultats et discussion

a) Les cendres :

Le poids des cendres que nous avons recueillies au cours de nos déterminations, représente 7,8 pour cent de la matière sèche de la levure de bière. Selon Tauber (31), ces cendres renferment surtout du phosphore (52%), du potassium (35%) et du magnésium (5%). Ces trois cations jouent un rôle important dans la croissance larvaire de *T. confusum* (17 et 25).

Les résultats exposés dans le tableau VI démontrent très bien que la fraction inorganique de la levure ne stimule pas la croissance larvaire même si nous ajoutons une grande quantité de cette fraction. Il est important de souligner ici que nous avons incinéré la levure à 500°C. et que les substances inorganiques volatiles à des degrés inférieurs sont absentes de ces cendres. Ces resultats confirment ceux de French (10) à savoir que les facteurs indéterminés présents dans la levure sont des substances organiques.

TABLEAU VI

Influence des cendres de la levure sur la croissance larvaire de T. Confusum

Addition au régime de base (R-2)	Nombre de pupes sur 50 larves	Durée du stade larvaire en jours	
		Moyenne ± σM	Temps limites
Nil	39	34,4±0,14	29 – 42
Levure, 5%	45	20,8±0,10	18 – 25
Cendres correspondant à 1% de levure	45	33,8±0,16	31 – 38
Cendres correspondant à 5% de levure	37	33,9±0,23	28 – 39
Cendres, 2%	39	34,1±0,55	29 – 42

b) Solubilité dans les solvants organiques :

Nous détaillons, dans le tableau VII, les résultats des essais biologiques que nous avons menés avec des résidus et les extraits de la levure traitée par des solvants organiques. L'addition de

TABLEAU VII

Influence de la levure traitée par les solvants organiques sur la croissance larvaire de T. Confusum

Addition au régime de base (R-2)	Nombre de pupes sur 50 larves	Durée du stade larvaire en jours	
		Moyenne ± σM	Temps limites
Nil	39	34,4±0,14	29 – 42
Levure entière, 5%	45	20,8±0,10	18 – 22
Levure traitée par l'éthanol :			
Résidu, 5%	47	20,6±0,15	17 – 23
Extrait, 5 ml	41	30,6±0,42	27 – 36
Extrait, 10 ml	41	28,9±0,25	26 – 33
Levure traitée par l'éther :			
Résidu, 5%	47	19,8±0,14	17 – 23
Extrait, 5 ml	44	33,1±0,37	30 – 39
Levure traitée par le benzène :			
5% du résidu	47	20,0±0,14	17 – 24
Extrait, 5 ml	42	38,1±0,38	32 – 43
Extrait, 10 ml	27	35,2±0,65	30 – 42
Levure délipidée, 5%	42	21,2±0,14	18 – 25

n'importe lequel des résidus prouve que les facteurs recherchés sont insolubles dans les solvants organiques. Même une extraction de 72 heures avec de tels solvants n'affectent pas leur activité. French (10) a démontré indirectement la même chose puisqu'il retrouvait les facteurs de croissance de la levure dans le germe de blé délipidé et le foie de porc délipidé.

Les extraits lipidiques de la levure ne sont, en général, d'aucune valeur nutritive (tableau VII). Selon Magis (24) les lipides ne sont pas indispensables à la croissance et au développement de la plupart des insectes. Ainsi les besoins lipidiques de *T. confusum* sont amplement satisfaits par l'incorporation d'un stérol à leur diète de base.

c) Traitement par la chaleur :

Nous colligeons, dans le tableau VIII, les résultats que nous avons obtenus en étudiant les effets de la chaleur sur l'activité des facteurs recherchés. Il semble bien que ces facteurs soient assez stables à la chaleur. En effet, il faut chauffer jusqu'à 150°C. pour que la levure perde 50 pour cent de son activité sur la croissance. French (10) a aussi étudié l'effet de la chaleur sur les fractions soluble et insoluble de la levure dans l'eau. Cet auteur, cependant, s'est arrêté à 100°C.

TABLEAU VIII

Croissance des larves de T. Confusum *recevant un régime de base (R-2) additionné de cinq pour cent de levure délipidée chauffée à différentes températures*

Températures en degré C.	Nombre de pupes sur 50 larves	Durée du stade larvaire en jours	
		Moyenne ± σM	Temps limites
Sans chauffage	46	20,8±0,24	18-23
50	48	20,4±0,24	19-24
75	47	21,2±0,24	19-24
100	47	21,1±0,22	19-24
125	47	22,5±0,24	20-25
150	41	27,3±0,24	24-31

* Durée du chauffage : 24 heures.

d) Extraction à différents pH :

Nous exposons, dans le tableau IX, les résultats de l'action des acides et des alcalis sur les facteurs de croissance présents dans la levure délipidée. Ces hydrolyses partielles établissent que les facteurs sont stables entre les pH 6,0 et 8,8. French (10), utilisant un régime de base sans glucose a déjà prouvé que la fraction de la levure soluble dans l'eau avait une activité maximum aux environs de pH 7,0 et que la partie insoluble présentait cette activité maximum près de pH 10,0.

TABLEAU IX

Croissance des larves de T. Confusum *recevant un régime de base (R-2) additionné de cinq pour cent de levure délipidée traitée à différents pH*

pH	Nombre de pupes sur 50 larves	Nombre de jours requis pour atteindre le stade pupe	
		Moyenne ± σM	Temps limites
1,0	19	40,9±0,87	33-47
1,5	38	27,1±0,41	22-29
3,4	43	26,2±0,28	22-29
6,0	45	20,5±0,24	17-24
8,8	41	20,7±0,19	18-23
9,5	46	23,4±0,16	21-26
11,5	46	23,7±0,30	21-27

Les facteurs présents dans la levure ne sont que légèrement affectés par les alcalis. En effet, à pH 11,5, les larves prennent seulement trois jours de plus pour atteindre le stade pupe. Les acides, cependant, affectent fortement la valeur nutritive de ces facteurs. À pH 1,0, leur activité sur la croissance larvaire est complètement inhibée.

e) Solubilité dans l'eau :

La fraction de la levure soluble dans l'eau renferme un facteur que French (10) appelle *growth promoting factor*. La fraction insoluble contiendrait un ou plusieurs facteurs de croissance indéterminés (5, 8, 10, 14, 15 et 29).

Les résultats groupés dans le tableau X confirment les données de ces auteurs. En effet, le remplacement de la levure complète par sa fraction insoluble dans l'eau augmente de deux ou trois jours la durée du stade larvaire. Cette augmentation est due à l'absence de la fraction soluble dans l'eau. En effet, l'addition des deux fractions au régime de base donne des résultats

identiques à ceux que nous obtenons avec la levure entière.

TABLEAU X

Croissance de larves de T. Confusum *recevant un régime de base additionné de cinq pour cent des fractions de la levure soluble et insoluble dans l'eau*

Addition au régime de base (R-2)	Nombre de pupes sur 50 larves	Durée du stade larvaire en jours	
		Moyenne ± σM	Temps limites
Levure complète, 5%	45	20,8±0,10	18 – 22
Levure délipidée, 5%	46	20,8±0,24	18 – 23
Fraction insoluble, 5%	44	23,2±0,23	20 – 29
Fraction insoluble, 5%	45	23,2±0,20	20 – 27
Fraction insoluble, 5% et fraction soluble, 5%	45	19,8±0,18	18 – 23

La fraction soluble dans l'eau renferme aussi la carnitine (1, 6, 8, 11, 13, 27), vitamine essentielle pour assurer la transformation des pupes de *T. confusum* en adultes normaux. Nous avons vérifié maintes et maintes fois l'émergence des adultes. Sur 294 pupes que nous avons examinées, 291 se sont transformées en adultes normaux. La caséine que nous utilisons dans notre régime de base renferme donc des traces de carnitine en quantité suffisante pour assurer une transformation normale des pupes en adultes normaux.

f) Les hydrolysats acide et basique :

L'hydrolyse acide ou basique décompose les protéines de la levure délipidée en ses constituants les plus simples, soit les acides aminés. Nous présentons dans les figures 1 et 2 les acides aminés obtenus par chromatographie bidimensionnelle des hydrolysats acide et basique de la levure délipidée. Les résultats de cette analyse concordent avec ceux de Lindan et Work (22).

Les résultats groupés dans le tableau XI démontrent que les facteurs recherchés ont été détruits au cours de l'hydrolyse acide ou basique de la levure délipidée. En effet, l'addition des hydrolysats au régime de base R-2 ne stimule pas du tout la croissance des larves de *T. confusum*. Si nous ajoutons ces fractions en trop grande quantité, les larves meurent avant d'atteindre le stade pupe.

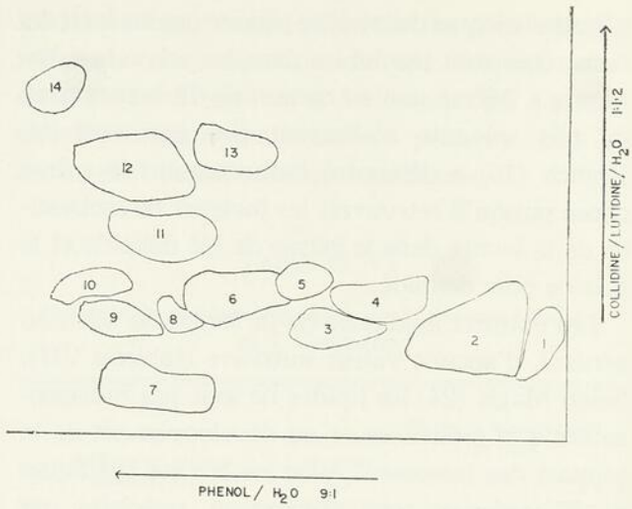


Figure 1. — Chromatogramme de l'hydrolysat acide de la levure délipidée.

Légende :

1. Acide aspartique
2. Acide glutamique
3. Glycine
4. Sérine.
5. Thréonine.
6. α-alanine.
7. Arginine.
8. Histidine
9. Acide γ-aminobutyrique
10. Proline
11. Valine et méthionine.
12. Leucine et isoleucine.
13. Tyrosine.
14. Phénylalanine.

L'hydrolyse acide ou basique est un procédé drastique qui entraîne des modifications au niveau des acides aminés. Parmi ces modifications, il est bon de signaler la racémisation des acides aminés,

TABLEAU XI

Croissance larvaire de T. Confusum *recevant un régime de base additionné des hydrolysats acide ou basique de la levure délipidée*

Addition au régime de base (R-2) (75% d'amidon)	Nombre de pupes sur 50 larves	Durée du stade larvaire en jours	
		Moyenne ± σM	Temps limites
Nil	39	34,4±0,14	29 – 42
Levure entière, 5%	45	20,8±0,10	18 – 22
Levure délipidée, 5%	42	21,2±0,14	18 – 25
Hydrolysat acide :			
0,01%	43	33,2±0,33	30 – 39
0,1%	47	34,5±0,45	30 – 40
0,3%	42	35,5±0,35	33 – 40
1,0%	46	34,4±0,35	30 – 40
2,0%	41	40,9±0,93	33 – 41
3,0%	29	43,6±1,04	34 – 52
Hydrolysat basique :			
1 ml*	29	34,1±0,71	31 – 42
2, 3, 4, 5, 6, 7 et 8 ml.	Aucune croissance		

* 1 ml par 15 grammes de régime.

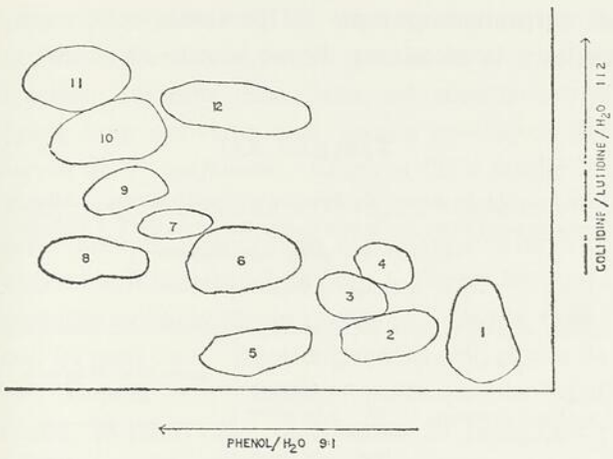


Figure 2. — Chromatogramme de l'hydrolysat basique de la levure délipidée.

Légende :

1. Acide aspartique.
2. Acide glutamique.
3. Glycine.
4. Sérine.
5. Arginine.
6. α-alanine.
7. Inconnu.
8. Proline.
9. Valine et méthionine.
10. Leucine et isoleucine.
11. Phénylalanine.
12. Tyrosine.

la formation d'amines et principalement la destruction de ces acides aminés par la réaction de Maillard. Il a déjà été prouvé (18) que les hydrolysats de protéines contenant des sucres réducteurs peuvent subir une baisse notable de leur valeur nutritive par destruction ou condensation de leurs acides aminés, surtout de la lysine. Comme la levure renferme 37 pour cent de glucides (4 et 31), il n'est pas surprenant qu'une telle réaction puisse se produire et que de tels produits soient formés lors de l'hydrolyse de la levure délipidée. Ces dénaturations pourraient expliquer nos résultats biologiques.

Conclusions

Les facteurs que nous recherchons sont des substances organiques insolubles dans l'éthanol, l'éther, et le benzène. Ils sont stables à des températures n'excédant pas 125°C. À 150°C., leur activité sur la croissance des larves de *T. confusum* diminue de moitié. Ces facteurs sont légèrement affectés par les alcalis et fortement inactivés par les acides. Leur activité maximum est située entre les pH 6,0 et 8,0. La fraction de la levure soluble dans l'eau renfermerait un facteur de croissance tandis que la fraction insoluble dans l'eau pourrait bien en contenir plusieurs. L'hydrolyse complète par des acides ou des bases fortes détruit complètement l'activité des facteurs. Les hydrolysats acide ou basique se sont avérés toxiques aux larves lorsqu'ajoutés en trop grande quantité au régime de base.

C. RELATION ENTRE CES FACTEURS ET LE TAUX D'AZOTE DANS LES DIÈTES

Au cours de nos travaux antérieurs, nous avons préparé deux fractions de la levure ; l'une soluble et l'autre insoluble dans l'eau. La fraction soluble dans l'eau est riche en vitamines du complexe B et elle contiendrait un facteur pouvant stimuler la croissance des larves de *T. confusum* (10). Selon cet auteur, l'activité de ce facteur se manifeste surtout en présence d'un pourcentage élevé de protéines.

La fraction de la levure insoluble dans l'eau est plutôt pauvre en vitamines du complexe B (2). Selon Chirigos (3), French (10), Lipke et Frænkel (23), Magis (24), cette fraction renfermerait un ou plusieurs facteurs de croissance encore indéterminés. Au cours de la présente expérience, nous avons voulu étudier les relations possibles entre ces différents facteurs et la teneur en azote des diètes dont se nourrissent les larves de *T. confusum*.

Méthodes expérimentales

La composition des régime de base et des mélanges de vitamines utilisés au cours de ce travail est exposée dans les tableaux II et III.

Pour obtenir la fraction de la levure soluble, dans l'eau nous mélangeons 100 grammes de levure de bière complète à 500 ml d'eau. Nous agitons et nous chauffons à 97°C. pendant 20 à 30 minutes. Nous filtrons et nous lyophylisons le filtrat. La fraction soluble représente 20 pour cent du poids de la levure de bière complète et elle contient 4,9 pour cent d'azote total. La présence de glucides a été prouvée par plusieurs tests chimiques (16). En effet, la fraction soluble a donné des réactions positives avec l'anthrone, le Molisch

et l'orcinol (présence de pentoses) et des réactions négatives avec le Bénédict et le Barfœd (absence de sucres réducteurs libres). La partie azotée de cette fraction est constituée d'acides aminés libres. Tous les tests chimiques que nous avons essayés ont donné des réponses positives sauf le biuret, ce qui prouve l'absence de liens peptidiques. Nous présentons dans la figure 3 les résultats de l'analyse chromatographique de la fraction soluble.

Nous pouvons identifier sur ce chromatogramme les mêmes acides aminés que Lindan et Work (22) ont retrouvés dans un extrait alcoolique de la levure sauf l'asparagine que nous n'avons pu mettre en évidence.

La préparation de la fraction insoluble a été décrite plus haut.

Résultats et discussion

a) Régime basal sans caséine :

Les résultats exposés dans le tableau XII montrent l'influence de la levure de bière et de ses fractions soluble et insoluble dans l'eau sur la croissance des larves de *T. confusum* recevant une diète sans caséine. Avec une telle diète, aucune larve ne réussit à survivre. Ce résultat n'a rien de surprenant puisque les protéines sont essentielles à la croissance de cet insecte (3 et 24).

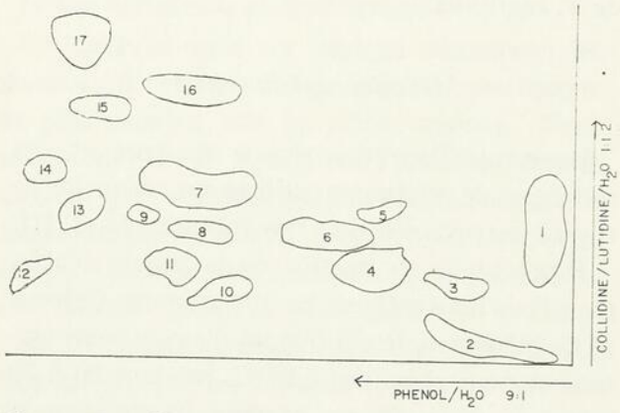


Figure 3. — Chromatogramme de la fraction de la levure soluble dans l'eau.

Légende :

1. Acide cystéique.
2. Inconnu.
3. Acide aspartique.
4. Acide glutamique.
5. Sérine.
6. Glycine.
7. α-alanine
8. Glutamine.
9. Histidine.
10. Ornithine.
11. Lysine.
12. Arginine.
13. Acide γ-aminobutyrique.
14. Proline.
15. Valine et méthionine.
16. Leucine et isoleucine.

TABLEAU XII

Influence de la levure de bière et de ses fractions soluble et insoluble dans l'eau sur la croissance des larves de T. Confusum *recevant une diète sans caséine*

(mélange de vitamines n° 1)

Addition au régime de base n° 1	Azote* en pourcentage	Nombre de pupes sur 50 larves	Durée du stade larvaire en jours	
			Moyenne ± σM	Temps limites
Nil	—	—	—	—
Levure, 5%	0,38	50	19,1 ± 0,17	18 – 22
F. I.**,5%	0,42	41	22,2 ± 0,47	20 – 24
F. S.***,1%	0,05	—	—	—
F. S., 2%	0,10	—	—	—
F. S., 3%	0,15	—	—	—
F. S., 5%	0,25	—	—	—
F. I., 5% et F. S., 1%	0,47	45	21,9 ± 0,24	20 – 25
F. I., 5%, et F. S., 2%	0,52	46	22,2 ± 0,28	19 – 25
F. I., 5%, et F. S., 3%	0,57	42	22,4 ± 0,33	19 – 27
F. I., 5%, et F. S., 5%	0,67	40	23,0 ± 0,32	20 – 27

* L'azote a été dosé par la méthode de Kjeldahl.
** Fraction de la levure insoluble dans l'eau.
*** Fraction de la levure soluble dans l'eau.

L'addition de levure complète à ce régime de base permet aux larves de croître et de se métamorphoser normalement grâce aux protéines de la levure. En effet, les 50 larves soumises à l'essai ont atteint le stade pupe en 19 jours. Si nous remplaçons la levure complète par sa fraction insoluble dans l'eau, les larves croissent très bien, mais il leur faut trois jours de plus pour atteindre le stade pupe, soit 22 jours. Ces deux résultats sont indentiques à ceux que nous obtenons avec un régime contenant 20 pour cent de caséine (tableau XIII). La levure de bière et sa fraction insoluble dans l'eau peuvent donc remplacer totalement la caséine en plus de favoriser la croissance. Lemonde et Bernard (20) ont obtenu des résultats semblables avec une autre espèce de coléoptère, *Oryzæphilus surinamensis*. Nous ne croyons pas que ces effets de la levure puissent être attribués à sa fraction azotée seulement. En effet, si nous comparons la teneur en azote des régimes ne contenant pas de caséine (tableau XII) à celle des régimes qui en contiennent 20

pour cent (tableau XIII), nous constatons que la quantité d'azote apportée par la levure ou sa fraction insoluble dans l'eau, est sûrement trop faible pour subvenir aux besoins protéiques des larves de *T. confusum*. Chirigos (3) a étudié les besoins en protéines de cette espèce animale et il a démontré que, pour obtenir une croissance larvaire optimum, il fallait inclure dans le régime les pourcentages suivants de ces protéines : caséine (Labco), 24 pour cent ; fraction protéique du gluten de blé, 50 pour cent ; fraction protéique de l'œuf entier, 18 pour cent ; albumine, 24 pour cent ; fraction protéique de la levure (*Fleischmenn dry active yeast*), 12 pour cent, etc.

On sait que plusieurs espèces d'insectes à l'état adulte peuvent se passer complètement de protéines et mener une existence normale. Il s'agit alors d'individus qui ont atteint leur complet développement ou qui utilisent des matières de réserves pour parfaire ce développement. Mais les insectes à l'état larvaire, tout comme les vertébrés, ont besoin d'une source azotée quelconque pour croître normalement (32).

Avec un régime basal sans caséine, où les larves se procurent-elles cet azote ? Il est reconnu que plusieurs espèces d'insectes logent des micro-organismes symbiotiques (33). Il se peut donc que des symbiotes fournissent aux larves la fraction protéique nécessaire à leur croissance à partir de composés azotés non protéiques.

La fraction de la levure soluble dans l'eau est incapable d'assurer la croissance des larves dans une diète sans caséine. L'addition de cette fraction dans un régime contenant déjà la fraction insoluble dans l'eau ne change en rien les résultats. La durée du stade larvaire demeure la même (tableau XIII). Le présumé facteur présent dans cette fraction de la levure soluble dans l'eau est donc inactif dans un régime dépourvu de caséine.

b) Régime basal avec 20 pour cent de caséine :

Les résultats que nous avons groupés dans le tableau XIII montrent l'influence de la levure de bière et de ses fractions soluble et insoluble dans l'eau, sur la croissance des larves de *T. confusum* recevant une diète contenant 20 pour cent de caséine. Avec ce régime basal n° 2, les larves prennent 35,9 jours pour atteindre le stade pupe. Si nous ajoutons cinq pour cent de levure à ce régime, la durée du stade larvaire n'est plus que de 19,7 jours. Si nous remplaçons la levure par sa fraction insoluble dans l'eau, il faut trois jours de plus aux larves pour arriver au stade pupe. Tous ces résultats confirment des données que nous avons présentées plus haut (tableau XI). Nous avons cru nécessaire de les répéter au cours de cette expérience afin de pouvoir y comparer les données nouvelles des deux autres parties de ce travail.

TABLEAU XIII

Influence de la levure de bière et de ses fractions soluble et insoluble dans l'eau sur la croissance des larves de T. Confusum *recevant une diète contenant 20 pour cent de caséine*

(mélange de vitamines n° I)

Addition au régime de base n° 2	Azote* en pourcentage	Nombre de pupes sur 50 larves	Durée du stade larvaire en jours	
			Moyenne ± σM	Temps limites
Nil	3,20*	38	35,9±0,45	30 – 39
Levure, 5%	3,58	45	19,7±0,12	19 – 22
F. I.**,5%	3,62	46	22,9±0,25	20 – 26
F. S.***,1%	3,25	38	35,0±0,41	29 – 38
F. S., 2%	3,30	37	31,3±0,39	27 – 35
F. S., 3%	3,35	39	30,4±0,28	28 – 34
F. S., 5%	3,45	45	30,3±0,34	28 – 35
F. I., 5%, et F. S., 1%	3,67	49	20,5±9,25	18 – 24
F. I., 5%, et F. S., 2%	3,72	46	20,4±0,23	18 – 23
F. I., 5%, et F. S., 3%	3,77	46	19,8±0,18	19 – 23
F. I., 5%, et F. S., 5%	3,87	45	19,8±0,18	19 – 23

* La caséine contient 16 pour cent d'azote.
** Fraction de la levure insoluble dans l'eau.
*** Fraction de la levure soluble dans l'eau.

Cette différence de trois jours que nous avons observée lors de l'addition de la fraction insoluble, est comblée par la présence dans le régime de la fraction soluble. En effet, l'addition simultanée de ces deux fractions de la levure permet d'obtenir une croissance larvaire égale à celle que nous obtenons avec la levure complète. Le rôle de la fraction soluble semble donc se rattacher à la présence de la caséine. Rappelons que cette fraction n'avait aucune influence sur la croissance des larves recevant une diète sans caséine (tableau XII). Avec ou sans caséine, la fraction

de la levure insoluble dans l'eau, est encore de beaucoup la plus active.

c) Régime basal avec 95 pour cent de caséine :

La fabrication de ce régime présente quelques difficultés à cause de sa texture poudreuse. Dans le but de prévenir ces difficultés et peut-être aussi de rendre le régime plus facilement assimilable par les larves, nous avons essayé d'y ajouter de petites quantités d'huile. Les résultats exposés dans le tableau XIV démontrent que les larves de *T. confusum* s'accommodent très bien de cette diète poudreuse. En effet, 46 larves sur 50 ont atteint le stade pupe en 35 jours. L'addition d'huile de germe de blé ou d'huile d'olive facilite beaucoup la fabrication du régime et ne stimule pas du tout la croissance larvaire. La glycérine, au contraire, stimule légèrement la croissance. Si au régime de base contenant 95 pour cent de caséine nous ajoutons de la levure complète, nous constatons que l'effet de cette levure est beaucoup plus marqué en présence d'huile d'olive Â cause de ces résultats, nous avons décidé d'ajouter de l'huile d'olive à tous les régimes utilisés au cours de cette expérience et des expériences subséquentes.

TABLEAU XIV

Influence de différentes huiles sur la croissance des larves de T. Confusum *recevant une diète contenant 95 pour cent de caséine*

Addition au régime de base R-4 et M. V.-II	Nombre de pupes sur 50 larves	Durée du stade larvaire en jours	
		Moyenne ± M	Temps limites
Nil	46	35,1 ± 0,45	31 - 42
Huile de germe de blé, 0,75%	37	37,2 ± 0,41	31 - 42
Huile d'olive, 0,75%	33	37,4 ± 0,46	34 - 42
Glycérine, 0,75%	44	32,6 ± 0,44	26 - 38
Glycérine, 1,5%	45	33,2 ± 0,36	27 - 37
Levure, 5%	38	32,0 ± 0,53	26 - 38
Levure, 5% et huile d'olive, 1,5%	38	28,3 ± 0,48	25 - 34

Les résultats colligés dans le tableau XV démontrent bien le peu d'importance des glucides dans la nutrition des larves de *T. confusum*. En effet, 34 larves sur 50 ont réussi à se transformer en pupes en 36,7 jours malgré l'absence complète de cet aliment dans le régime basal n° 4. Ce résultat est identique à celui que nous avons obtenu avec le régime basal n° 2 qui contient 75 pour cent de glucose. Les larves de notre coléoptère sont d'ailleurs rangées parmi les insectes à optimum glucidique faible (24). Sans être

TABLEAU XV

Influence de la levure et de ses fractions soluble et insoluble dans l'eau sur la croissance des larves de T. Confusum *recevant une diète contenant 95 pour cent de caséine*

(Tous les régimes renferment 1,5 pour cent d'huile d'olive)

Addition au régime de base R-4	Azote* en pourcentage	Mélange de vitamines n° II			Mélange de vitamines n° I		
		Nombre de pupes sur 50 larves	Stade larvaire en jours		Nombre de pupes sur 50 larves	Stade larvaire en jours	
			M ± σM	Temps limites		M ± σM	Temps limites
Nil	15,20	34	36,7 ± 0,42	32 - 41	—	—	—
Levure, 5%	15,58	45	26,6 ± 0,57	21 - 32	30	27,3 ± 0,49	24 - 33
F. I., 5%	15,62	40	27,0 ± 0,55	23 - 32	31	49,5 ± 1,47	37 - 55
F. S., 1%	15,25	46	28,3 ± 0,35	25 - 34	—	—	—
F. S., 2%	15,30	38	29,2 ± 0,31	25 - 33	45	31,1 ± 0,31	28 - 35
F. S., 3%	15,35	46	25,0 ± 0,21	21 - 29	50	28,1 ± 0,24	24 - 32
F. S., 5%	15,45	43	26,8 ± 0,35	24 - 32	45	26,0 ± 0,15	25 - 28
F. I., 5%, et F. S., 1%	15,67	40	22,4 ± 0,31	20 - 27	40	30,4 ± 0,47	27 - 36
F. I., 5%, et F. S., 2%	15,72	50	22,4 ± 0,35	20 - 27	42	24,0 ± 0,33	39 - 28
F. I., 5%, et F. S., 3%	15,77	48	21,9 ± 0,30	19 - 26	41	22,3 ± 0,35	19 - 26
F. I., 5%, et F. S., 5%	15,87	44	23,4 ± 0,25	20 - 28	42	20,6 ± 0,27	19 - 25

* La caséine contient 16 pour cent d'azote.

nécessaire, la présence des glucides est avantageuse. Ceci est vrai, à condition que les vitamines du complexe B soient ajoutées en quantités suffisantes. En effet, lorsque nous incluons au régime de base le mélange de vitamines n° I, c'est-à-dire le mélange minimum, toutes les larves meurent après un début de croissance excessivement lente. Ce mélange qui satisfait très bien les exigences en vitamines des larves de *T. confusum* recevant une diète renfermant 20 pour cent de caséine (tableau XIII) devient insuffisant lorsque le taux de cette protéine est très élevé.

Si nous ajoutons de la levure de bière complète au régime de base contenant 95 pour cent de caséine, le stade larvaire dure 27 jours quel que soit le mélange de vitamines utilisé. L'action de la levure est beaucoup moins marquée ici qu'en présence des régime de base n° 1 (sans caséine) et n° 2 (20 pour cent de caséine).

La fraction de la levure insoluble dans l'eau donne des résultats presqu'identiques à ceux de la levure complète lorsque le mélange de vitamines n° II est utilisé. Avec le mélange de vitamines n° I, la durée du stade larvaire grimpe à 49 jours. Il est facile d'expliquer ce dernier résultat. Nous savons maintenant que la fraction insoluble est déficiente en plusieurs vitamines du complexe B. L'absence de ces vitamines retarde donc la croissance larvaire.

La fraction soluble dans l'eau stimule aussi la croissance larvaire. Elle peut même, à une concentration égale, remplacer la levure de bière ou sa fraction insoluble dans l'eau quel que soit le mélange de vitamines utilisé. Cette fraction soluble qui était totalement inactive dans une diète sans caséine (tableau XII) et qui ne manifestait qu'une légère activité dans un régime contenant 20 pour cent de caséine (tableau XIII) devient aussi active que la levure complète ou sa fraction insoluble dans l'eau dans une diète renfermant 95 pour cent de caséine. French (10) avait déjà montré que le facteur présent dans la fraction soluble est plus actif dans un régime dont le pourcentage protéique est très élevé. Lorsque nous ajoutons simultanément et en quantités suffisantes les deux fractions de la levure au régime de base n° 4, la durée du stade larvaire diminue notablement et devient même égale à celle que nous observons avec le régime de base n° 2 qui contient 20 pour cent de caséine et ceci avec les deux mélanges de vitamines. Il semble bien que la fraction de la levure soluble dans l'eau contienne suffisamment de glucides pour subvenir aux besoins des larves recevant une diète dont la teneur en protéines est très élevée.

Nous résumons dans le tableau XVI l'activité de la levure de bière et de ses différentes fractions en relation avec le pourcentage de caséine présent dans la diète. L'analyse de ce tableau nous permet de voir facilement que la fraction insoluble dans l'eau est plus active dans les régimes contenant peu de caséine, et la fraction soluble dans l'eau est plus active dans les régimes contenant beaucoup de caséine.

TABLEAU XVI

Activité des différentes fractions en relation avec le pourcentage de caséine présent dans la diète.

Pourcentage de caséine	N° du mélange de vitamines	Levure complète	F. I.	F. S.	F. I. et F. S.
0	I	++++	+++	—	+++
20	I	++++	+++	+	++++
95	I	++	—	++	++++
95	II	++	++	++	++++

++++ Activité maximum, la durée du stade larvaire est d'environ 20 jours.
+++ Activité bonne, la durée du stade larvaire est d'environ 23 jours.
++ Activité moyenne, la durée du stade larvaire est d'environ 27 jours.
\+ Activité très réduite, la durée du stade larvaire est d'environ 30 jours.
— Aucune activité, la durée du stade larvaire dépasse 36 jours.

Conclusions

Les fractions de la levure soluble et insoluble dans l'eau renferment des facteurs de croissance encore inconnus mais nécessaires au développement des larves de *T. confusum*. Au cours de cette expérience, nous avons étudié les relations possibles entre ces différents facteurs et la teneur en azote des diètes dont se nourrissent les larves de notre coléoptère.

1. Dans une diète ne contenant pas de caséine, les larves ne croissent pas du tout L'addition de la levure complète permet aux larves de se développer normalement. La fraction de la levure insoluble dans l'eau est presque aussi active que la levure complète tandis que la fraction soluble dans l'eau est totalement inefficace.

2. Dans un régime contenant 20 pour cent de caséine, la période larvaire dure 35 jours. Si nous ajoutons cinq pour cent de levure de bière à ce régime, la période larvaire est réduite à 20 jours. Cette même période dure 23 jours si nous remplaçons la levure complète par sa fraction insoluble dans l'eau, et 30 jours si nous la remplaçons par sa fraction soluble dans l'eau. L'addition simultanée des deux fractions ramène la période larvaire à 20 jours.

3. Avec 95 pour cent de caséine dans le régime, les larves atteignent le stade pupe en 36,7 jours en présence du mélange optimum de vitamines. Avec cinq pour cent de levure dans ce régime, la croissance larvaire dure 27 jours, quel que soit le mélange de vitamines. La fraction de la levure insoluble dans l'eau donne le même résultat mais avec le mélange optimum de vitamines seulement. Par contre, la fraction soluble dans l'eau est aussi efficace que la levure complète et ce avec l'un ou l'autre des deux mélanges de vitamines utilisés.

D. DIGESTION ENZYMATIQUE DE LA FRACTION DE LA LEVURE INSOLUBLE DANS L'EAU [1]

1. *Digestion de la fraction insoluble par la papaïne :*

Au cours de nos travaux antérieurs, nous avons préparé deux fractions de la levure : l'une soluble et l'autre insoluble dans l'eau. Dans le but d'isoler les facteurs de croissance présents dans la fraction insoluble, nous avons soumis cette fraction à l'action de quelques enzymes protéolytiques.

Nous avons d'abord eu recours à la papaïne, enzyme végétale agissant à un pH voisin de la neutralité. Nous avons vu plus haut que les facteurs recherchés ont une activité maximum entre les pH 6,0 et 8,8. Au début, nous avons déterminé si la papaïne elle-même possède une valeur nutritive pour les larves de *T. confusum*. Par la suite, nous avons fait agir la papaïne sur la fraction insoluble de la levure, et nous avons ajouté chacune des deux fractions recueillies au régime de base pour en vérifier l'activité sur la croissance des larves de *T. confusum*.

Les facteurs recherchés ne sont pas attaqués par la papaïne. L'activité de ces facteurs sur la croissance des larves se retrouve entièrement dans la portion non digérée de la fraction insoluble. Pour sa part, la portion digérée ne stimule pas du tout la croissance larvaire. La papaïne elle-même retarde la croissance si on l'ajoute en trop grande quantité dans le régime alimentaire.

2. *Digestion de la fraction insoluble par la trypsine :*

Après la papaïne, nous avons étudié l'effet de la trypsine. Nous avons tout d'abord considéré la valeur nutritive de la trypsine elle-même en l'ajoutant au régime de base. Par la suite nous avons soumis la fraction de la levure insoluble dans l'eau, à l'action de la trypsine et nous avons vérifié l'activité des facteurs recherchés dans chacune des portions recueillies.

Les résultats de cette expérience démontrent que la trypsine affecte l'activité de la fraction insoluble dans l'eau. La portion non digérée de cette fraction manifeste une très grande activité dans un régime sans caséine, mais cette activité est très réduite en présence de caséine. Pour sa part, la fraction digérée par la trypsine influence légèrement la croissance des larves recevant une diète contenant 20 pour cent de caséine. La trypsine elle-même au taux de deux pour cent peut stimuler légèrement la croissance.

3. *Digestion de la fraction insoluble par la pepsine :*

Comme dans les expériences précédentes, nous considérons en premier lieu la valeur nutritive de la pepsine elle-même. Par la suite, nous soumettons la fraction insoluble à l'action de la

1. Cette partie n'est qu'une note préliminaire d'un travail qui sera publié *in extenso* dans quelque temps.

pepsine et nous vérifions l'activité des facteurs recherchés dans chacune des portions recueillies à la suite de cette digestion.

La pepsine elle-même peut stimuler la croissance larvaire. L'addition de cinq pour cent de cette substance au régime de base permet aux larves d'atteindre le stade pupe en 28 jours.

Dans une diète sans caséine, les larves ne réussissent pas à se développer. Cependant, si nous y ajoutons la fraction de la levure insoluble dans l'eau digérée par la pepsine, les larves peuvent atteindre le stade pupe. Dans un régime contenant 20 pour cent de caséine, la portion de la fraction insoluble non hydrolysée par la pepsine n'a aucune influence sur la croissance des larves. Par contre, la fraction hydrolysée permet aux larves d'atteindre le stade pupe en 25 ou 26 jours. Cette fraction manifeste donc une très bonne activité. Dans un régime sans glucides, c'est le contraire. La fraction non hydrolysée par la pepsine manifeste une excellente activité tandis que la fraction hydrolysée est inactive.

DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSIONS

Depuis longtemps, on reconnaît que la levure de bière contient des facteurs inconnus et indispensables au développement normal de *Tribolium confusum*. Nous avons présenté, au début de ce travail, une revue des principales données déjà acquises sur ce sujet.

Pour faire suite à ces données, nous avons entrepris une série d'expériences dans le but d'apporter quelques éléments nouveaux qui conduiront peut-être à l'identification de ces facteurs. Nous exposons dans le tableau XVII un schéma de tous les essais tentés au cours de notre travail.

Nous avons d'abord recherché un régime de base qui, tout en satisfaisant les besoins nutritifs de *T. confusum*, nous laisse voir l'activité des facteurs de croissance recherchés dans la levure de bière. Les résultats que nous avons observés, démontrent qu'un régime contenant 20 pour cent de caséine et le mélange minimum de vitamines (M. V.-I), assure la croissance normale des larves et nous permet d'évaluer facilement le pouvoir stimulant de la levure ajoutée dans une telle diète.

TABLEAU XVII

Schéma de tous les essais rapportés dans ce travail

LEVURE DE BIÈRE

Propriétés physiques et chimiques des facteurs.
Incinération : substances organiques.
Stabilité à la chaleur (125°C.).
Solubilité dans l'alcool, l'éther et le benzène.

LEVURE DÉLIPIDÉE

pH optimum (6,0 - 8,8).
Hydrolyse acide et basique (composition en acides aminés).
Solubilité dans l'eau : deux fractions :

1. FRACTION SOLUBLE :

Relation avec le taux d'azote dans les régimes.

2. FRACTION INSOLUBLE :

Relation avec le taux d'azote dans les régimes.
Hydrolyse enzymatique : papaïne, trypsine, pepsine.

À l'aide de ce régime basal, nous avons étudié quelques propriétés physiques et chimiques des facteurs inconnus. Nous avons d'abord montré que ces facteurs sont des substances organiques. En effet, les cendres récupérées à la suite d'une incinération (500°C.) de la levure de bière sont inactives sur la croissance des larves de *T. confusum*. Nous avons démontré par la suite, que ces facteurs organiques sont assez stables à la chaleur. Ils ne sont pas affectés par des températures allant jusqu'à 125°C. À 150°C., leur activité diminue notablement.

Nous avons soumis la levure de bière à l'action de solvants organiques tels que : l'éthanol absolu, l'éther anhydre et le benzène. Les facteurs recherchés, n'étant pas solubles dans aucun de ces solvants, ne sont donc pas de nature lipidique. La fraction recueillie après l'extraction successive de la levure de bière avec chacun des trois solvants constitue ce que nous nommons la levure délipidée. L'addition de cette nouvelle fraction au régime de base contenant 20 pour cent de caséine donne une croissance larvaire identique à celle que nous observons lors de l'addition de la levure complète.

Utilisant cette levure délipidée comme substance de base, nous avons poussé davantage l'étude des propriétés physiques et chimiques des facteurs recherchés. Nous avons ainsi constaté qu'ils sont légèrement affectés par les pH alcalins et nettement inactivés par les pH acides. Leur action sur la croissance des larves est maximum entre les pH 6,0 et 8,8. Voulant connaître la composition en acides aminés de la levure délipidée, nous l'avons traitée avec des acides forts et des bases fortes et nous avons chromatographié les extraits recueillis. La lecture des chromatogrammes a confirmé les résultats de Lindan et Work (22) qui ont étudié la composition en acides aminés de diverses levures traitées préalablement avec de l'éthanol. Les hydrolyses acides et basiques ont évidemment empêché l'activité des facteurs de se manifester.

Pour faire suite à tous ces essais, nous avons préparé deux fractions de la levure délipidée : l'une soluble dans l'eau et l'autre insoluble. L'ensemble des résultats que nous avons obtenus avec ces deux fractions ont confirmé l'existence de facteurs indéterminés dans chacune d'elles.

La fraction soluble contiendrait un facteur de croissance qui agit surtout en présence d'une diète dont le pourcentage protéique est élevé (10). La fraction insoluble renfermerait un ou plusieurs facteurs de croissance encore indéterminés (23 et 24). L'étude de l'activité de ces facteurs en rapport avec la teneur en azote des régimes alimentaires prouvent qu'ils agissent surtout dans les régimes dont le taux de caséine est bas (0 et 20 pour cent). Nous avons travaillé simultanément avec ces deux fractions de la levure. Nous ne discuterons, ici que les résultats obtenus avec la fraction insoluble dans l'eau.

Dans le but d'isoler les facteurs recherchés dans cette fraction, nous l'avons soumise à l'action de quelques enzymes protéolytiques telles que la papaïne, la trypsine et la pepsine.

Ces trois enzymes, étant de nature protéique, il nous a fallu d'abord les étudier comme substances nutritives ajoutées au régime. Disons tout de suite que les quantités incorporées dans les régimes en même temps que les différentes fractions récupérées après les digestions enzymatiques, sont toujours trop faibles pour stimuler le développement des larves.

Les facteurs que nous recherchons ne sont pas attaqués par la papaïne. Toute leur activité sur la croissance larvaire se retrouve entièrement dans le résidu non digéré de la fraction insoluble. La trypsine cependant inhibe partiellement le pouvoir stimulant des facteurs. Cette fois, le résidu non digéré ne manifeste plus autant d'activité que la fraction insoluble. Avec ces deux enzymes, nous ne pouvons donc pas solubiliser les facteurs comme nous le désirons. Nous avons donc décidé d'utiliser la pepsine bien que son pH optimum d'action soit très acide. Nous connaissons l'action désastreuse des acides sur les facteurs recherchés. Notre décision s'est avérée heureuse. En effet, cette fois l'activité sur la croissance s'est retrouvée du côté de la fraction digérée. Nous avons donc réussi à solubiliser le facteur présent dans la fraction de la levure insoluble dans l'eau. Nos prochaines expériences porteront donc sur cette nouvelle fraction digérée par la pepsine.

* * *

Nous espérons bien pouvoir identifier ces facteurs dans un avenir rapproché. Peut-être retrouverons-nous des substances connues depuis longtemps ? Peut-être aussi découvrirons-nous un facteur complètement nouveau. De toute façon, nous avons l'impression d'avoir apporté une contribution utile dans le domaine de la nutrition comparée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Carter, H. E., Bhattacharyya, D. D., Weidman, K. R., et Frænkel, G., *Arch. Biochem. Biophys.*, **28** : 405, 1952.
2. Charbonneau, R., et Lemonde, A., *Arch. intern. Physiol. Biochim.*, **68** : 586, 1960.
3. Chirigos, M. A., Nutritional studies with the insect *Tribolium confusum* (Duval), thèse de Rutgers State University, New-Jersey, 1957.
4. Eddy, A. A., Aspects of the chemical composition of yeast, p. 157, *Academic Press, Inc.*, New-York, 1958.
5. Frænkel, G., *Federation Proc.*, **8** : 382, 1949.
6. Frænkel, G., *Arch. Biochem. Biophys.*, **34** : 457, 1951.
7. Frænkel, G., et Blewett, M., *Nature*, **150** : 177, 1942.

8. FRÆNKEL, G., et BLEWETT, M., *Biochem. J.*, **41** : 469, 1947.
9. FRÆNKEL, G., et STERN, H. R., *Arch. Biochem. Biophys.*, **30** : 438, 1951.
10. FRENCH, E. Q., Vitamin requirements and some aspects of unknown factors in the development of the confused flour beetle, *Tribolium confusum* (Duval), thèse de University of Illinois, Urbana, 1954.
11. FRENCH, E. W., et FRÆNKEL, G., *Nature*, **173** : 173, 1954.
12. FRÖBRICH, G., *Z. vergl. Physiol.*, **27** : 335, 1939.
13. FRÖBRICH, G., et OFFHAUS, K., *Naturwissenchaften*, **39** : 575, 1952.
14. GROB, C., et BRUNNER, T., *Experientia*, **2** : 449, 1946.
15. GROB, C., REICHSTEIN, T., et ROSENTHAL, H., *Experientia*, **1** : 275, 1945.
16. HAWK, R. B., OSER, B. L., et SUMMERSON, W. H., Practical physiological chemistry, 13e éd., *Blakiston Co.*, Philadelphie, 1954.
17. HUOT, L., BERNARD, R., et LEMONDE, A., *Can. J. Zool.*, **35** : 513, 1957.
18. JACQUOT, R., et VIGNERON, M., Les besoins azotés. Amino-acides, peptides, protéines. Cahiers n° 2, Société de chimie organique et biologique, Paris, 1958.
19. LEMONDE, A., et BERNARD, R., *Can. J. Zool.*, **29** : 71, 1951.
20. LEMONDE, A., et BERNARD, R., *Naturaliste Canadien*, **80** : 125, 1953.
21. LEMONDE, A., et BERNARD, R., *Rev. Can. Biol.*, **14** : 8, 1955.
22. LINDAN, O., et WORK, E., *Biochem. J.*, **48** : 337, 1951.
23. LIPKE, H., et FRÆNKEL, G., *Ann. Rev. Entomol.*, **1** : 17, 1956.
24. MAGIS, N., *Bull. Ann. Soc. Entomol. Belgique*, **90** : 49, 1954.
25. NELSON, J. W., et PALMER, L. S., *J. Agr. Res.*, **50** : 849, 1935.
26. OFFHAUS, K., *Z. Vergl. Physiol.*, **27** : 384, 1939.
27. OFFHAUS, K., *Z. Vitamin, Hormone, Fermentfors*, **9** : 196, 1958.
28. PARK, T., *Quart. Rev. Biol.*, **19** : 36, 1934.
29. ROSENTHAL, H., et REICHSTEIN, T., *Nature*, **150** : 546.
30. SCHMIDT, C. L. A., The chemistry of the aminoacids and proteins, *Charles C. Thomas*, Springfield, Illinois, 1938.
31. TAUBER, H., Enzyme technology, *John Wiley and Sons*, New-York, 1943.
32. TRAGER, W., *Biol. Rev. Cambridge Phil. Soc.*, **22** : 148, 1947.
33. WIGGLESWORTH, V. B., The principles of insect physiology, *Methuen and Co., Ltd.*, Londres, 1947.

LA VIE DES LABORATOIRES

SYNTHÈSES DE COURTS PEPTIDES RENFERMANT DES ACIDES AMINO-1 CYCLOALKYL CARBOXYLIQUES, *par* **Patrice Tailleur** *et* **Louis Berlinguet.***

Utilisant des méthodes classiques de synthèse, nous avons préparé neuf courts peptides renfermant des acides amino-1 cycloalkyl carboxyliques. Les acides cycliques ont été placés soit à l'extrémité N-terminale, soit à l'extrémité C-terminale, soit entre deux acides aminés naturels, la glycine et la DL-phénylalanine.

Nous avons étudié la cyclisation de deux dipeptides en une dicétopipérazine substituée et l'hydrolyse subséquente de ce composé.

* Paru dans *Can. J. Chem.*, **39** : 1309-1320, 1961.

SYNTHÈSES D'ACIDES AMINÉS CYCLIQUES À PARTIR DE DÉRIVÉS DE L'ACIDE ADIPIQUE, *par* **Lise Nicole** *et* **Louis Berlinguet.***

Nous avons repris la réaction de Dieckmann dans le but d'obtenir des cyclopentanones alkyl-substituées. Le contrôle de la réaction au cours de l'alkylation permet, soit l'ouverture de l'anneau cyclopentane pour donner, sans isolation d'intermédiaires, des esters adipiques substitués avec d'excellents rendements, soit la substitution normale sur le cycle.

Nous avons préparé des cyclopentanones méthyl- et allyl-substituées à partir des esters de Dieckmann ou d'acides adipiques substitués.

Par la méthode de Strecker, nous avons transformé ces cétones en leurs spirohydantoïnes correspondantes. Dans les deux cas, nous avons isolé et étudié deux diastéréoïsomères.

À partir de spirohydantoïnes, nous avons préparé, avec de bons rendements, l'acide amino-1 allyl-2 cyclopentane-carboxylique et nous les avons caractérisés.

* Paru dans *Can. J. Chem.*, **40** : 353-366, 1962.

ÉTUDES BIOCHIMIQUES D'UN ACIDE AMINÉ NON NATUREL ET ANTITUMORAL : L'ACIDE AMINO-1 CYCLOPENTANE-CARBOXYLIQUE, *par* **Louis Berlinguet, Nicole Bégin, Louis-Marie Babineau, Rita Vallée** *et* **R.-O. Laferté.***

L'acide amino-1 cyclopentane-carboxylique (ACPC) est un acide aminé non naturel qui produit des effets toxiques chez les rats si on l'ajoute dans le régime à des concentrations plus élevées que 0,1 pour cent ou si on l'injecte quotidiennement en doses intrapéritonéales de 50 mg/kg durant un certain temps. Une seule injection de 300 mg/kg est insuffisante pour tuer les rats. Après injection, la concentration d'ACPC dans le sang demeure constamment faible et l'excrétion urinaire de cette substance est très lente. À l'aide d'ACPC radioactif, nous avons démontré la présence de cet acide aminé dans plusieurs tissus tandis que nous ne l'avons jamais retrouvé incorporé dans les protéines. Il était toujours présent dans le liquide cellulaire.

* Paru dans *Can. J. Biochem. and Physiol.*, **40** : 425-432, 1962.

ACTION RADIO-MODIFICATRICE DES HORMONES SEXUELLES CHEZ LES RATS SOUMIS À DES DOSES NON LÉTHALES DE RAYONS GAMMA DU ^{60}Co, *par* **Roger Ghys** *et* **Alexandre Meisels.***

Nous avons irradié des rats Sprague-Dawley avec les rayons gamma du ^{60}Co. Les doses totales reçues variaient de la LD 50 pour cette race de rats aux $^{2}/_{3}$ de la LDO. Quelques groupes ont reçu une dose massive d'œstradiol, de testostérone ou de Danabol (un dérivé non androgénique du testostérone) une semaine avant l'irradiation. Les autres ont reçu de petites doses des mêmes hormones, durant une semaine, soit avant, soit juste après l'irradiation. Pour tous ces animaux, nous avons étudié les courbes de croissance, les courbes de nourriture consommée,

l'hématologie et, chez les femelles, la cytologie vaginale. Ces critères sont valables pour étudier l'action radio-modificatrice de ces substances employées en relation avec des doses de radiations qui ne tuent pas l'animal et sont près des doses thérapeutiques.

L'œstradiol et la testostérone sensibilisent les animaux des deux sexes, qu'ils soient donnés la semaine qui précède ou qui suit l'irradiation. Cependant, les effets observés sont plus importants avec l'œstradiol qu'avec le testostérone. Il semble que ce soit une véritable sensibilisation et non un accroissement de la toxicité. En effet, les hormones seules ne semblent pas avoir d'effets nuisibles à la santé des animaux. Les frottis vaginaux nous ont permis d'évaluer les effets hormonaux et la réponse aux radiations. L'administration d'œstrogènes a produit une augmentation des cellules cornifiées dans le vagin et une réponse accrue aux radiations. Le Danabol semble protéger l'animal contre le syndrome de l'irradiation intestinale et ce, plus chez les femelles que chez les mâles.

* Paru dans *Radiation Research*, **14** : (avril) 1961.

LES NEURONES DE LA FORMATION RÉTICULAIRE PONTO-BULLAIRE ET LA STIMULATION TRIGÉMINALE, *par* **Guy Lamarche** *et* **Jean-Marie Langlois.***

Nous avons effectué une étude microphysiologique de 209 neurones de la formation réticulaire bulbo-protubérantielle chez 80 chats « encéphales isolés ». Après avoir stimulé physiologiquement les territoires périphériques de la cinquième paire et enregistré l'activité unitaire de la formation réticulaire, nous sommes arrivés aux conclusions suivantes :

1. Une organisation fonctionnelle existe à ces deux niveaux inférieurs de la réticulée et des différences nettes existent entre les deux niveaux étudiés.

2. Les neurones réticulaires protubérantiels sont surtout activés par des influx tactiles provenant de champs réceptifs très étendus.

3. Les neurones bulbaires reçoivent toutes les sensitives sauf la sensibilité proprioceptive, provenant de champs périphériques bilatéraux mais limités. Une zone centrale du bulbe reçoit tous les afférents et correspond à la zone inhibitrice de Magoun et Rhines.

4. Il n'existe pas de réponse typique provoquée par l'une ou l'autre des afférences.

5. La décharge d'une cellule réticulaire peut être augmentée de diverses façons.

Nous croyons que les afférents sensitifs perdent toute spécificité au niveau réticulaire et qu'ils influencent l'attention et la perception sensitive par action indirecte sur des centres supérieurs.

* Paru dans *Canad. J. Biochem. and Physiol.*, **40** : 261-271, 1962.

ASPECTS BIOCHIMIQUES D'UN ACIDE NON NATUREL ET ANTITUMORAL : L'ACIDE AMINO-1-CYCLOPENTANECARBOXYLIQUE, II, *par* **L. Berlinguet, N. Bégin, L.-M. Babineau** *et* **R.-O. Laferté.***

Les auteurs ont étudié les effets de l'acide amino-1-cyclopentanecarboxylique (ACPC) sur la respiration cellulaire des tissus de rats et l'action de décarboxylases, de transaminases et d'aminoacide-oxydases sur cet acide aminé. Dans tous les tissus étudiés, la respiration cellulaire demeure normale après l'injection d'ACPC. Aucun des enzymes mentionnés n'attaque cet acide aminé et lui-même n'empêche pas la transamination et l'oxydation d'autres acides aminés.

À l'aide d'ACPC radioactif, nous avons démontré que la molécule de cette substance reste intacte dans la cellule puisque nous n'avons pu y déceler aucun produit métabolique.

* Paru dans *Can. J. Biochem. and Physiol.*, **40** : 433, 1962.

ANALYSES

B. L. ARDILL, J. A. HALLIDAY, J. D. MORRISON, H. C. MULHOLLAND et R. A. WOMERSLEY. **Interrelations of magnesium, phosphate and calcium metabolism.** (Interrelations dans le métabolisme du magnésium, du phosphore et du calcium.) *Clin. Sci.*, **23** : 67-75, (août) 1962.

Afin de préciser l'influence du potassium chez l'homme, les auteurs entreprirent des études chez des hommes normaux soumis à une diète ordinaire depuis le début de l'expérience. Le magnésium fut injecté par voie intraveineuse, sous forme de sulfate et d'acétate de magnésium, et les auteurs étudièrent l'excrétion des phosphates à diverses périodes de la journée. À la suite de leurs observations, ils purent tirer les conclusions suivantes :

1° Une dose unique faible, soit 16 mEq. de magnésium n'a pas d'influence ;

2° Des injections répétées ou une seule injection d'une forte dose de magnésium entraînent une chute marquée de l'excrétion des phosphates dans un délai d'une ou deux heures ; il n'y a pas de corrélation entre la dose de magnésium injectée et la quantité de phosphates excrétée ;

3° L'injection intraveineuse du magnésium, même en petites doses, entraîne une augmentation marquée de l'excrétion du calcium, qui demeure étroitement liée au débit urinaire du magnésium.

F. BOURLIÈRE, A. RYCKEWÆRT, J. DRY et M. de SÈZE. **Les variations avec l'âge de la calciurie chez le sujet normal. Rapports possibles avec la cholestérolémie et la B-lipoprotéinémie.** *Rev. franç. Ét. clin. biol.*, **7** : 635-638, (juin-juillet) 1962.

Au cours d'une étude du vieillissement de l'appareil locomoteur chez 201 sujets sains des deux sexes, âgés de 25 à 75 ans, et prélevés au hasard dans un milieu socio-économique homogène les auteurs ont été amenés à étudier les variations de la calciurie avec l'âge. Celle-ci s'abaisse progressivement de 35 à 75 ans chez l'homme, alors qu'elle paraît augmenter au contraire jusqu'à 45 ans chez la femme, pour diminuer ensuite.

Il semble exister un parallélisme entre la valeur de la calciurie et celle du cholestérol et (surtout) des B-lipoprotéines sériques.

Hugh S. LEVIN, Vincent RUNCO, Charles F. WOOLEY, Richard S. GOODWIN et Joseph M. RYAN. **The effect of respiration on cardiac murmurs. An auscultatory illusion.** (L'influence de la respiration sur les souffles cardiaques. Une illusion au cours de l'auscultation). *Amer. J. Med.*, **33** : 236-242, (août) 1962.

Les auteurs ont étudié l'influence de la respiration sur l'intensité des souffles cardiaques droits, chez 15 patients atteints de maladies cardiaques organiques. L'exploration a été faite par des inscriptions simultanées des bruits externes et intracardiaques.

Dans 13 cas sur 15, les souffles cardiaques externes diminuèrent d'intensité au cours d'une inspiration profonde. Par contre, les changements d'intensité des souffles inscrits par voie intracardiaque ne montrèrent pas des différences constantes. Dans la grande majorité des cas, la modification de l'intensité du bruit intracardiaque au cours de la respiration profonde ne suivait pas la modification de l'intensité du bruit inscrit par voie externe.

Les auteurs peuvent tirer les conclusions suivantes :

1° Puisque la plupart des souffles organiques diminuent ou disparaissent au cours de l'inspiration profonde, ce signe n'a que peu de valeur dans l'appréciation de l'origine et de la signification d'un souffle cardiaque ;

2° Les caractéristiques d'un souffle précordial au cours de l'inspiration profonde ne reflètent dans la plupart des cas que très imparfaitement les caractéristiques du souffle intracardiaque ;

3° En général, la modification dans la transmission des bruits du cœur au thorax, au cours de la respiration profonde, semble être un facteur plus important dans la modification du souffle que la modification de l'intensité du bruit à son lieu d'origine.

D. SCHWARTZ, J. LELLOUCH, R. FLAMANT et P. F. DENOIX. **Alcool et cancer. Résultats d'une enquête rétrospective.** *Rev. franç. Ét. clin biol.*, 7 : 590-604, (juin-juillet) 1962.

Les auteurs ont comparé 3 937 sujets, de sexe masculin, atteints de divers cancers, à des témoins non malades appariés par âge et par enquêteur ; ils ont ensuite procédé à une comparaison des divers cancers entre eux.

Les comparaisons mettent en évidence une association avec le niveau d'alcoolisation pour les cancers de la langue, de l'hypopharynx, du larynx, de l'œsophage et sans doute de la cavité buccale et de l'oropharynx.

Les comparaisons tiennent compte des facteurs d'échantillonnage, de l'enquêteur, de l'époque de l'enquête et surtout de la consommation de tabac ; la prise en considération de ce dernier facteur est importante, car la consommation de tabac est très liée, dans la population générale, à la consommation d'alcool. On constate que l'association avec le niveau d'alcoolisation subsiste pour une consommation donnée de tabac ; elle existe en particulier chez les non fumeurs.

Par ailleurs, les localisations associées aux facteurs tabac d'une part, alcool d'autre part, ne sont pas strictement les mêmes ; c'est ainsi qu'on ne note pas, dans le cas de l'alcool, de liaison avec le cancer de la vessie, et que l'association avec le cancer des bronches paraît très faible, sinon nulle.

Compte tenu de quelques considérations sur le cancer du larynx, la discussion suggère finalement que l'association porterait surtout sur les localisations digestives.

La validité de ces diverses associations est discutée.

R.-A. GUÉRIN. **Le calcium^{47} en physiopathologie osseuse.** *Rev. Rhum.*, 29 : 338-341, (juin) 1962.

Récemment mis à la disposition du médecin, le calcium^{47} paraît devoir faciliter l'exploration fonctionnelle du squelette, contribuer au dépistage précoce des tumeurs osseuses, primitives ou secondaires, aider à suivre le comportement métabolique de l'os traumatisé, fournir un moyen simple et dépourvu de danger pour approcher l'étude pathogénique de certaines dystrophies et des ostéoporoses.

Il peut en effet occuper dans l'avenir une place de choix parmi les épreuves biologiques destinées à explorer le métabolisme calcique et devenir l'un des tests spécifiques de celui-ci.

José A. SÂNCHEZ-MARTÍN, José M. LINA-ZASORO et María CRIADO. **The thiocyanate suppression test. A new and simple test for differential diagnosis between hyperthyroidism and non toxic goiter.** (Un test d'inhibition au thiocyanate. Un test simple et nouveau pour le diagnostic différentiel entre l'hyperthyroïdie et le goitre non toxique.) *J. clin. Endocr.*, 22 : 824-826, (août) 1962.

Un nouveau test d'inhibition au thiocyanate de potassium marqué utilisé par les auteurs s'est révélé utile dans le diagnostic de l'hyperthyroïdie chez des patients pour lesquels la prise du radio-iode par la thyroïde ou les autres données cliniques demeuraient équivoques.

Le thiocyanate administré pendant deux jours par la bouche à une dose totale de trois grammes entraîne une diminution marquée de la prise d'iode radio-actif pendant 24 heures chez neuf patients à thyroïde normale et chez 28 patients atteints de goitre diffus non toxique ou de goitre nodulaire non toxique. Dans aucun cas, la prise ne dépassait 20 pour cent. Par contre, la valeur obtenue fut toujours au-delà de 20 pour cent, chez 17 patients atteints de thyrotoxicose, lorsque le radio-iode fut administré après le thiocyanate.

Alfred VOGL et Sidney GOLDFISCHER. **Pachydermoperiostosis. Primary or idiopathic hypertrophic osteoarthropathy.** (Pachydermopériostose. Hypertrophie ostéoarthropathique idiopathique ou primaire.) *Amer. J. Med.*, 33 : 166-187, (août) 1962.

Les auteurs insistent sur les différences et les similitudes entre l'ostéoarthropathie hypertrophique idiopathique (primaire) et pulmonaire (secondaire).

Le syndrome clinique caractéristique de l'ostéoarthropathie hypertrophique idiopathique, mieux désignée sous le nom de pachydermopériostose, peut se résumer ainsi : il s'agit d'une maladie familiale touchant le plus souvent de jeunes mâles, à début insidieux, habituellement non douloureuse et à évolution limitée, associée à l'hypertrophie des doigts, l'épaississement de la

peau de la face et du cuir chevelu, une prolifération périostée des os longs et une hyperplasie des tissus mous des extrémités produisant des hypertrophies cylindriques de l'avant-bras et des jambes. Une transpiration excessive, spécialement aux mains et aux pieds, ou des douleurs rhumatoïdes aux articulations peuvent occasionnellement incommoder le patient.

Une personne atteinte de la maladie peut ne présenter qu'un seul ou quelques-uns des symptômes communément associés à ce syndrome.

Dans la forme pulmonaire de l'ostéoarthropathie hypertrophique, on peut observer des modifications de la peau du visage et du cuir chevelu tout à fait semblables à celles qu'on observe dans la pachydermopériostose.

La possibilité d'une pathogénie identique pour ces deux maladies est discutée par les auteurs. L'identification clinique de la pachydermopériostose comme une entité morbide est importante, puisqu'il faut la distinguer de l'ostéoarthropathie hypertrophique pulmonaire, de même que d'autres maladies, telles que l'acromégalie, la lèpre, l'arthrite rhumatoïde, la maladie de Paget osseuse et la périostite syphilitique.

R. RUFFIÉ, J. RUFFIÉ, J. DUCOS et A. FOURNIÉ. **Les anticorps du système Gm dans la polyarthrite rhumatismale.** *Rev. Rhum.*, **29** : 321-329, (juin) 1962.

À la suite de leurs travaux de recherche, et bien que ceux-ci ne soient encore qu'à leurs débuts, les auteurs peuvent tirer les conclusions suivantes :

1° Les anticorps anti-Gm apparaissent avec une très grande fréquence dans le sérum des malades atteints de polyarthrite chronique rhumatismale (28,1 pour cent) ;

2° Leur taux semble étroitement lié à celui du facteur hémagglutinant décelable par la réaction de Waaler-Rose, mais remarquablement stable ;

3° La fréquence des anticorps anti-Gm semble augmenter régulièrement avec la durée de la maladie ;

4° Ces anticorps se forment aussi bien chez les sujets Gm a− que chez les sujets Gm a+. Dans ces derniers cas, ils sont souvent « masqués » par l'antigène Gm et ne seront découverts qu'au moyen de certains artifices de technique (dilutions successives, fragmentation du plasma, etc.) ;

5° Ils sont accompagnés assez souvent d'anticorps parasites, comme il a été démontré, ce qui les rend moins spécifiques que les anticorps d'origine « naturelle ».

Dans ces conditions, il faut admettre que l'apparition des anti-Gm fait partie du « stigmate sérologique » de la polyarthrite chronique rhumatismale au même titre que l'apparition des agglutinines anti-latex ou du facteur hémagglutinant de Waaler-Rose.

Leur présence très fréquente chez les sujets Gm (donc porteurs de l'antigène correspondant), démontre l'existence d'un processus d'auto-immunisation qui pourrait être en rapport avec l'apparition de la polyarthrite chronique rhumatismale. Celle-ci entrerait donc dans le cadre des maladies par auto-agression.

Si cette nouvelle pathogénie se précise dans les travaux actuellement en cours, elle pourrait avoir des conséquences non négligeables tant sur le plan du diagnostic que de la thérapeutique.

Nikaan ANDERSEN. **Changes in intragastric pressure following the administration of suxamethonium.** (Modifications de la pression intragastrique à la suite de l'administration du suxaméthonium.) *Brit. J. Anæsth.*, **34** : 363-367, (juin) 1962.

Les auteurs ont enregistré la pression intragastrique de dix malades pendant l'induction d'une anesthésie à l'aide de la thiopentone et du suxaméthonium, en vue d'étudier la possibilité que les contractions musculaires observées après l'administration du suxaméthonium pussent produire des changements dans la pression intragastrique. La pression qui s'exerçait sur un ballon intragastrique en caoutchouc, légèrement dilaté par de l'eau, fut enregistrée à l'aide d'un cathéter de cathétérisme cardiaque, d'un transmetteur, d'un amplificateur et d'un inscripteur.

Sur quatre malades montrant des fasciculations notables, trois firent voir une augmentation de la pression intragastrique jusqu'à des valeurs excédant 20 cm d'eau à ce moment.

Les auteurs concluent donc que le suxaméthonium peut être un facteur de production de régurgitation pendant l'induction de l'anesthésie qui n'est pas nécessairement vaincu par la technique de l'induction à tête levée en vue de l'intubation d'urgence.

REVUE DES LIVRES

***Vade-Mecum* des antibiotiques et agents chimiothérapiques anti-infectieux (1960),** par Maur NEUMAN. Un volume 15×24 de 412 pages ; cartonné : 40 nf. *Librairie Maloine, S.A.*, éditeur, 27, rue de l'École-de-Médecine, Paris (VI^e^).

Cet ouvrage vient de combler une lacune très ressentie dans la thérapeutique par les antibiotiques et agents chimiothérapiques. Le besoin se faisait sentir d'une monographie pratique et condensée, s'adressant au médecin praticien de toutes les spécialités réalisant une mise au point dans cette thérapeutique si mouvementée, s'enrichissant constamment. Profitant d'une certaine stabilisation dans le domaine des antibiotiques, l'auteur expose clairement tous les problèmes complexes posés par la pratique des antibiotiques. Des figures et de nombreux tableaux synoptiques complètent utilement le texte.

La *première partie* donne les définitions, les classifications, l'analyse de la résistance microbienne aux antibiotiques et ses conséquences, les limites des traitements antibiotiques et les critères de choix d'un antibiotique (les principes de base), le mode d'action, la toxicité et les effets secondaires.

La *deuxième partie* expose la description détaillée de chaque antibiotique et agent chimiothérapique utilisé actuellement ; sulfamides et sulfones, dérivés nitrofuraniques, P.A.S. et ses dérivés, isoniazide et ses dérivés, les diverses pénicillines, y compris les récentes amino-pénicillines de synthèse, les streptomycines, le chloramphénicol, les tétracyclines, la bacitracine, les antibiotiques du groupe de l'érythromycine et de la néomycine, les antifongiques, les antibiotiques et agents chimiothérapiques d'utilisation exclusivement locale, les agents chimiothérapiques et antibiotiques d'action antiprotozoaires.

Chaque antibiotique est étudié d'une manière détaillée, d'après un plan commun ; composition chimique et origine, standardisation, propriétés physico-chimiques, spectre d'action, pharmacologie clinique : absorption, concentration sanguine, métabolisme, élimination, toxicité et effets secondaires, mode d'action, développement de la résistance microbienne, indications cliniques, mode d'administration et posologie, associations, préparations spécialisées en France et dans le Marché commun européen.

La *troisième partie* traite les problèmes à l'ordre du jour et discutés, des associations des antibiotiques, de la prophylaxie par les antibiotiques et agents chimiothérapiques.

La *quatrième partie* est dédiée aux applications cliniques des antibiotiques dans les différentes spécialités : maladies infectieuses, médecine interne, pédiatrie, dermato-vénérologie, urologie et chirurgie générale.

La *cinquième partie* décrit les méthodes de laboratoires nécessaires dans le traitement par les antibiotiques et leur utilisation dans les techniques de laboratoire.

En résumé un ouvrage qui dans une forme condensée contient une abondante documentation sur les problèmes journellement posés aux praticiens dans l'emploi des antibiotiques et qui sera pour eux un précieux auxiliaire.

Échec à l'obésité et à la cellulite, par le docteur P. JACQUENNART. Illustration de JOURCIN. Un volume 14×20, de 116 pages avec 110 figures : 8,80 nf. *Librairie Maloine, S.A.*, éditeur, 27, rue de l'École-de-Médecine, (Paris (VI^e^).

L'obésité pose de graves problèmes. Sur le plan esthétique, elle joue déjà un rôle des plus défavorables mais, ce sont surtout les complications qu'elle entraîne qui doivent être tenues en considération.

La morphologie des obèses permet de distinguer des tempéraments qui réagissent de façon différente et ne sont pas atteints des mêmes complications : les uns sont frappés d'hypertension artérielle, de diabète, etc., les autres doivent redouter surtout la formation de calculs dans la vésicule biliaire.

Les modérateurs de l'appétit, les rations caloriques amaigrissantes, l'indispensable thyroïde, les diurétiques, les aliments et condiments de régime sont minutieusement décrits. Plusieurs tableaux indiquent la valeur calorique de tous les aliments solides et liquides.

Dans l'important chapitre réservé à la cellulite, est souligné le rôle des massages, depuis les plus classiques jusqu'aux méthodes les plus modernes, massages sous air rythmé, etc.

Les stations thermales, les traitements psychiques, la chirurgie esthétique font l'objet de paragraphes particuliers.

Très abondamment illustré de dessins humoristiques et de hors-texte de Jourcin, cet ouvrage est à la fois concis, complet et très agréable à lire.

Les consultations journalières en rhumatologie, par J. CHABOT, médecin assistant des Hôpitaux de Paris. Préface du professeur F. COSTE. Dans la Collection *Les consultations journalières,* publiée sous la direction de M. ALBEAUX-FERNET. Un volume de 184 pages, avec 23 figures, 15 tableaux (17×21.5) ; cartonné toile : 22 nf. *Masson et Cie,* éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI[e]).

Un malade consulte ; il expose les troubles qu'il ressent. D'après les symptômes qu'il a recueillis et groupés, le médecin examine le sujet, puis il fait appel à ses souvenirs livresques, aux associations d'idées provenant de cas analogues. Il pose un diagnostic ; il le complète, si besoin, par des examens biologiques choisis avec discernement : partant des signes, il est parvenu à la maladie et il peut lui donner un nom.

Cette succession indispensable d'opérations mentales est décrite dans les volumes des *Consultations journalières.*

À l'inverse des arides et schématiques exposés des « questions » de concours ou des articles de traités, le lecteur ne se trouve pas devant des maladies, mais devant des malades, c'est-à-dire, non pas en face de l'abstrait, mais de la réalité.

Ce troisième ouvrage de la collection, écrit par Jacques Chabot et préfacé par le professeur F. Coste, est consacré aux consultations journalières en rhumatologie. Sont successivement présentés et étudiés « ceux qui souffrent » : soit de l'ensemble de leurs articulations, qui sont chaudes et gonflées, ou bien déformées et enraidies, ou bien seulement douloureuses ; soit de leur rachis, raide, décalcifié ou déformé ; soit enfin de telle ou telle partie de leurs corps : du cou, du dos, des « reins », du thorax, du bassin ou des membres. Et, enfin, deux catégories de patients qui hantent les consultations et les préoccupations des médecins : les psychalgiques d'une part, et les sujets atteints de ces maladies sévères et diffuses, les collagénoses, d'autre part.

Chacun de ces chapitres conduit peu à peu le lecteur du symptôme douleur et de l'examen clinique, biologique et radiologique, au diagnostic de l'affection rhumatismale en cause et à l'ordonnance détaillée qui en résulte.

Quinze tableaux s'attachent à préciser clairement les étapes d'un diagnostic, le choix de telle médication, l'indication de telle physiothérapie ou de telle station thermale. Vingt-trois figures schématisent les méthodes d'examen clinique, les aspects radiologiques et les techniques d'infiltration articulaire.

Cet ouvrage, essentiellement pratique, rendra les plus grands services aux praticiens dans l'exercice quotidien de leur tâche, leur permettant de s'orienter dans le minimum de temps devant « celui qui souffre de . . . ».

Sémiologie chirurgicale de l'abdomen – *Interprétation physio-pathologique,* par R. DIEULAFÉ, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Toulouse. Un volume de 110 pages (16,2×24.2) : 16 nf. *Masson et Cie,* éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI[e]).

La sémiologie constitue la base de l'établissement d'un diagnostic : souvent un signe suffit, de là l'importance de savoir le reconnaître exactement. Pour cela il est indispensable de comprendre le mécanisme de son apparition.

Aussi l'auteur s'est-il efforcé d'étudier les symptômes et les signes sous l'angle physiopathologique. De cette façon à leur description se rattache plus facilement leur interprétation clinique. Malgré leur polymorphisme on peut retrouver leur valeur diagnostique. De plus cette façon de lire la sémiologie éclaire la pathogénie des faits morbides. On ne se contente pas de poser un diagnostic ; on s'efforce de comprendre pourquoi une lésion anatomique ou une perturbation fonctionnelle s'expriment d'une certaine façon.

L'évaluation des divers éléments d'un signe (siège, intensité, évolution) permet de présumer des caractères particuliers de la lésion en cause. Dans ces pages, l'auteur étudie la sémiologie uniquement abdominale. Les douleurs y occupent une place importante et leur étude est faite, région par région, ce qui permet d'établir un

indispensable rappel de la topographie abdominale adaptée à la clinique.

Initiation pour les étudiants à la sémiologie chirurgicale de l'abdomen, cet ouvrage est pour le praticien un mémento de base de ses connaissances.

Simulations médicales — *Signes – Diagnostic – Pathogénie – Traitement des maladies simulées*, par Jean ALBERT-WEILL et collaborateurs. Préface du professeur PIEDELIÈVRE. Un volume in-8° de 268 pages (1962) : 32 nf. *G. Doin & Cie*, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VIII[e]).

Cet ouvrage ne traite pas uniquement des maladies simulées dans les établissements et hôpitaux pénitentiaires. Il étudie le problème des « simulations médicales » d'un point de vue plus étendu. Il a donc une portée générale et intéresse la plupart des branches de la médecine quotidienne.

Dans la *première partie*, Jean Albert-Weill et son collaborateur Jacques Nehorat signalent que, chez certains sujets, peut même exister un véritable masochisme de la morbidité. Dans certains cas, l'état morbide constitue une « sauvegarde ». Parfois, la « maladie » constitue un mode d'expression « symbolique ». Elle permet à certains sujets d'affirmer, de défendre leur personnalité et de réaliser, dans une certaine mesure, sur leur entourage, leur « volonté de puissance ».

Le présent livre traite de la plupart des questions concernant la simulation : les *méthodes d'examen* des sujets suspects de simulation, la *Narco-Analyse*, le *Diagnostic des symptômes isolés* ; l'étude de cas cliniques : *Appareil digestif*, *Appareil cardio-vasculaire*, *Maladies du sang*, *Affections du système respiratoire*, *Affections générales* et, notamment, la *Fièvre*, les *Manifestations allergiques*, les *Maladies des reins*, les *Troubles mentaux*.

Dans la *deuxième partie*, Victor Grun traite avec plus de détail de la simulation des *Maladies mentales*. Celle-ci est particulièrement intéressante au point de vue de l'application de la Justice. L'auteur expose le rapport existant entre la Simulation mentale et la Responsabilité pénale, étude utile pour les psychiatres et pour les juristes. Il insiste sur l'importance de la *Sursimulation*.

Puis Jean Albert-Weill consacre une étude spéciale à la *Simulation chez l'enfant*. Il distingue les pseudo-mensonges » de la première enfance des mensonges de la seconde enfance et de l'adolescence. Après avoir rappelé la doctrine des « Constitutions morbides de Dupré », il traite excellemment de la simulation infantile : « Phobie scolaire », « Simulation infantile et malaise affectif », « Fabulation-Simulation d'attentats ». Il rappelle avec quelle prudence il faut accueillir en justice le témoignage des enfants.

La partie consacrée par Jean Albert-Weill à la *Simulation en gynécologie et en obstétrique* pose la question de la signification symbolique que peuvent, chez certaines malades, revêtir des troubles endocriniens (utéro-ovariens ou autres) indiscutables et de « l'extériorisation » pathologique et « transférée », consciente ou non, volontaire ou non, de conflits sexuels ou autres. La maladie ne peut-elle être, dans certains cas, l'expression, comme l'écrit Delay, de « finalités inconscientes » ou de « finalités conscientes » ? Où commence, où finit la simulation ? Ce chapitre, dans lequel Jean Albert-Weill s'est en partie inspiré de la belle thèse d'André Sevin, a une portée considérable et aidera le médecin praticien et le gynécologue à résoudre des problèmes fréquemment posés en médecine courante et à comprendre le pourquoi de manifestations morbides dont le secret mécanisme échappait.

L'ouvrage se termine par l'analyse de la simulation dans le domaine de la *Médecine du travail*, dans les affections provoquées en *O.R.L.* (P. L. Klotz) et en *Ophtalmologie* (J. Poujol) et par l'étude du problème des *grèves de la faim* (en collaboration avec C. Vial).

« Je souhaite », écrit le professeur Piedelièvre dans la préface qu'il a bien voulu écrire pour cet ouvrage, « que les médecins lisent ce livre, « mais aussi les juristes, notamment les magis- « trats. C'est un livre utile et un bon livre. »

NOUVELLES

BOURSIER DU *CANADIAN LIFE INSURANCE MEDICAL FELLOWSHIP FUND*

La *Canadian Life Insurance Medical Fellowship Fund* annonce l'octroi de bourses à treize chercheurs médicaux de douze écoles de médecine du Canada. Le total des sommes octroyées cette année s'élève à plus de $67 000.

Sept de ces octrois sont accordés pour de nouveaux projets de recherche, tandis que six autres s'appliquent pour la poursuite de travaux déjà soutenus par cette Fondation.

Voici la liste des nouveaux boursiers :

Le docteur S. F. Cox, de l'Université d'Alberta, pour *une étude expérimentale et clinique au choc endotoxique* (bactéromique) ;

Le docteur E. N. Mercer, de l'Université de la Colombie britannique, pour un projet de recherche, intitulé : *Électrophysiologie de cellules cardiaques isolées cultivées « in vitro »* ;

Le docteur Ramón García, de l'Université Dalhousie, pour un projet de recherche, intitulé : *Perturbations du métabolisme des acides aminés de la pyridoxine et de la sérotonine chez les enfants mentalement retardés, avec ou sans convulsions* ;

Le docteur Guy Lamarche, de l'Université Laval, pour la poursuite de ses travaux *sur les connections sensitives de la formation réticulaire du mésencéphale* ;

Le docteur S. S. Parmar, de l'Université du Manitoba, pour la poursuite de ses travaux *sur l'étude du mécanisme d'action des médicaments* ;

Le docteur J. M. McKenzie, de l'Université McGill, pour la poursuite de ses travaux *sur la pathogénie de l'hyperthyroïdie*, et le docteur A. H. Eisen, de la même université, pour un projet de recherche *sur les anticorps cellulaires dans le rhumatisme articulaire aigu et la glomérulo-néphrite* ;

Le docteur J.-R. Ducharme, de l'Université de Montréal, pour la poursuite de ses travaux de recherche *sur les fonctions de la cortico-surrénale chez les enfants prématurés, chez les enfants nés à terme et au cours de l'enfance* ;

Le docteur T. H. M. Stewart, de l'Université d'Ottawa, pour un projet de recherche *sur la prolifération des suspensions de moelle osseuse* ;

Le docteur P. R. Galbraith, de l'Université Queen's, pour un projet de recherche *sur le métabolisme des globules rouges, des leucocytes et des plaquettes sanguines dans les maladies cancéreuses* ;

Le docteur T. Amemori, de l'Université de Saskatchewan, pour la poursuite de ses travaux *sur les facteurs influençant le métabolisme du cholestérol* ;

Le docteur G. B. Peckham, de l'Université de Toronto, pour un projet de recherche *sur l'histoire de la sténose aortique* ;

Le docteur L. L. De Verber, de l'Université de Western Ontario, pour la poursuite de ses travaux *sur la sensibilisation Rh.*

DON DE LIVRES FRANÇAIS À LA FACULTÉ DE MÉDECINE

La France a offert une magnifique collection de livres médicaux à la bibliothèque de la Faculté de médecine de Laval. Voici une liste de livres parus récemment en France, livres que le gouvernement de ce pays offre à la bibliothèque de la Faculté de médecine de l'université Laval. Le doyen de la Faculté, le docteur Jean-Baptiste Jobin en remercie chaleureusement le gouvernement français. Le don d'ouvrages de qualité comme ceux que vient de distribuer la France contribuera assurément au développement de la recherche à Laval.

Nouvelle pratique chirurgicale illustrée, fascicule XIV, par Jean Quénu.

Nouvelle pratique chirurgicale illustrée, fascicule XVI, par Jean Quénu.

Nouvelle pratique chirurgicale illustrée, fascicule XVII, par Jean Quénu.

Chirurgie des voies biliaires, extra- et intrahépatiques, par Claude Olivier.

Les parodontolyses, pathologie clinique thérapeutique, par Arthur-Jean Held, de Genève, et Andrée Chaput, de Paris.

Les angiomes cranio-cérébraux (sustentoriels), par J. Guillaume, A. Pansini et R. Djindjian.

Neuro-chirugie, par Marcel David et Henri Pourpre.

Néphrologie clinique, par Frois Reubi.

Application M. T. M., Mesure de l'accoutumance opératoire, par H. B. Maynard.

Pathologie chirurgicale des voies biliaires extrahépatiques, par Marcel Roux, Charles Debray et Roger Le Canuet.

Les ostéo-arthropathies nerveuses, par A. M. Recordier, P. Mouren et G. Serratrice.

La protection radiologique, par le docteur H. Jammet.

Les suppurations bronchiques pulmonaires et pleurales, par R. Kourilsky et G. Decroix. (*Le précis du praticien.*)

Traumatologie cranienne, par P. Wertheimer et J. Descotes, avec la collaboration de J. Bourret, J. Courjon, M. Jouvet, M. Tommasi et J. Wertheimer.

Précis d'électromyographie, par J. Dumoulin et Ch. Augremanne.

Digestion, absorption intestinale et transport des glycérides chez les animaux supérieurs, Colloques internationaux du centre national de la recherche scientifique.

Traitement des cancers (épithéliomas, leucémies, sarcomes, directives médico-chirurgicales), travail de l'Institut Gustave-Roussy de la chaire de cancérologie médicale et sociale, et la chaire de clinique chirurgicale cancérologique.

Maladies de l'appareil respiratoire, par M. Bariéty et P. Choubrac.

Rœntgenthérapie et électrothérapie des affections de la peau, par F. Lepennetier et H. Rabeau.

Actualités neurophysiologiques, deuxième série, par A. M. MONNIER.
Traitement chirurgical des affections oculaires (tome II) par L. GUILLAUMAT, L. PAUFIQUE, R. de SAINT-MARTIN, S. SCHIFF-WERTHEIMER et G. SOURDILLE.
Traitement actuel de la tuberculose pulmonaire en pratique médicale, par Ch. MATTEI.
Prophylaxie et traitement des escarres de décubitus, par R. VILAIN.
La silicose et les autres pneumoconioses, par Marc LINQUETTE et Cyr VOISIN.
Le glaucome, étude critique sur les hypertensions oculaires, par P. DESVIGNES.
Neuroradiologie, radio-anatomie normale et pathologique du crâne, par A. WACKENHEIM.
Les ictères postopératoires précoces, par F. POILLEUX et KAPANDJI.
Les pancréatites chroniques de l'adulte, par Henri SARLES (Marseille) et Maurice MERCADIER (Paris).
Précis de toxicologie (tome I), par René FABRE et René TRUHAUT.
L'électrorétinographie dynamique en ophtalmologie, par Gaétan-E. JAYLE, Raoul L. BOYER et René L. CAMO.
Le kyste hydatique, thérapeutique chirurgicale, par P. GOINARD, J. PEGULLO et G. PÉLISSIER.
Les affections de la macula, par Jean-Pierre BAILLIART.
Actualités odontostomatologiques.

NOUVEAU FILM SUR LE DÉBIT SANGUIN

Blood flow est le titre d'un nouveau film médical consacré à cet important problème qui se développe aujourd'hui si rapidement. Le film, bientôt disponible, sera distribué par les laboratoires Arlington-Funk, de Montréal, et pourra être présenté avec intérêt devant les sociétés médicales locales, les médecins participant à des cours post-universitaires et des groupes d'étudiants en médecine. La possibilité de mesurer le débit sanguin dans plusieurs territoires de l'organisme où la perturbation de la circulation peut entraîner des perturbations pathologiques, a permis un diagnostic de plus en plus rapide. Cette technique permet au médecin de traiter plus rapidement et plus efficacement de nombreuses affections des membres, du cerveau, de l'oreille interne et des yeux.

Parmi les sujets traités par le film, mentionnons un certain nombre de nouvelles techniques pour la mesure du débit sanguin dans divers territoires vasculaires. On attire l'attention sur la différence importante qui existe entre les débits sanguins de la peau et celui des muscles squelettiques. Des inscriptions à plusieurs canaux électroniques en relation avec un pléthysmographe mesurent de façon précise la circulation dans chacun de ces deux territoires.

Plusieurs variétés de pléthysmographes décèlent et inscrivent les modifications du volume sanguin. Une telle technique permet la mensuration du débit sanguin dans diverses régions de la jambe et du pied. Des isotopes radio-actifs mesurent le débit sanguin dans les territoires étudiés.

Le film présente également une technique qui permet d'inscrire la concentration du protoxyde d'azote inhalé dans le cerveau et dans le sang veineux pour établir l'importance de la circulation cérébrale. On démontre encore des études sur la circulation de l'oreille interne modifiée par des vasodilatateurs, particulièrement dans les cas où une réduction de la circulation entraîne de la surdité, des étourdissements et des tintements dans les oreilles.

Le film peut être obtenu par tout groupe professionnel reconnu ou tout groupe technique travaillant en ce domaine. On est prié de communiquer avec monsieur R. O. Simmons, Laboratoires Arlington-Funk, casier postal 779, Montréal, ou par téléphone, à Montréal, 735-1103.

SUBVENTION FÉDÉRALE À L'HÔPITAL ST. MARY'S, DE MONTRÉAL

Un système plus efficace de protection contre l'incendie sera installé à l'Hôpital St. Mary's, de Montréal, à l'aide d'une subvention fédérale à la construction d'un montant de $24 254. C'est ce qu'a annoncé aujourd'hui le ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.

L'hôpital, construit en 1934, a une capacité de 354 lits et 46 berceaux de nouveau-nés. Les réfections comprendront l'installation de bouches d'incendie à tous les étages, des portes d'arrêt de la fumée, des matériels de détection et d'extinction du feu — il y aura également un système de refroidissement pour la réserve de pharmacie. Les modifications nécessaires seront faites aux planchers, aux plafonds et aux murs.

XXXIIe CONGRÈS DE L'ASSOCIATION DES MÉDECINS DE LANGUE FRANÇAISE DU CANADA

Le XXXIIe Congrès de l'Association des médecins de langue française du Canada aura lieu à l'hôtel Reine-Élisabeth, à Montréal, les 7, 8, 9 et 10 novembre 1962.

PROGRAMME

A. SÉANCES PLÉNIÈRES

1. SURRÉNALES :

Animateur : Docteur André LANTHIER.

Rapporteurs et panellistes :

Docteur André LANTHIER : *L'hirsutisme* ;
Docteur Claude FORTIER : *La physiologie de l'axe hypothalamus-pituitaire-surrénales* ;
Docteur Guy SAUCIER : *Le syndrome de Cushing* ;
Docteur Gérard MIGNAULT : *L'anesthésie des malades recevant des stéroïdes ou porteurs de lésions surrénaliennes.*

2. L'HYPERTENSION ET LES REINS :

Président : Docteur Jacques GENEST.

Docteur Jacques GENEST : *La physiopathologie de l'hypertension* ;
Docteur Hans SELYÉ : *Le rôle du sodium dans l'hypertension* ;
Docteur Jean MIGNAULT : *Hypertension d'origine rénale unilatérale* ;
Docteur Paul ROY : *Angiographie rénale* ;
Docteur Paul CARTIER : *Chirurgie de l'hypertension d'origine rénale et unilatérale* ;
Docteur Yves PIETTE : *L'hypertension et le rein atrophique unilatéral.*

3. CONFÉRENCES CLINICO-PATHOLOGIQUES :

a) Président : Docteur Louis-Charles SIMARD.

Rapporteurs : Docteurs Léopold MORISSETTE et Wilfrid CARON.

b) Président : Docteur Carlton AUGER.

Rapporteurs : Docteurs Charles PLAMONDON et Marcel LAMOUREUX.

4. CANCER :

Président : Docteur Jacques SYLVESTRE.

Docteur Jean BOUCHARD : *Les radiations dans le traitement du cancer* ;
Docteur Antonio CANTERO : *Concept actuel des travaux expérimentaux dans le cancer* ;
Docteurs Gilles GOSSELIN et Léopold LONG : *Chimiothérapie dans le traitement du cancer* ;
Docteur John BECK : *Hormonothérapie dans le cancer* ;
Docteur Paul FISET : *Relations entre les virus et le cancer.*

5. INFECTIONS ET ANTIBIOTIQUES :

Président : Docteur Léo GAUVREAU.

Docteur Léo GAUVREAU : *Les nouveaux antibiotiques : indications, risque* ;
Docteur René DUBOS, de New-York : *Mécanisme d'action des antibiotiques ;*
Docteur E. D. G. MURRAY, de London, Ont. : *Contrôle des infections à staphylocoques* ;
Docteur Paul DIONNE : *Antibiothérapie de la tuberculose.*

6. TROUBLES DE LA MENSTRUATION ET DE LA FERTILITÉ :

Président : Docteur Raoul GROULX.

Docteur Raoul GROULX : *L'infertilité chez la femme* ;
Docteur Michel BÉRARD : *Traitement des troubles menstruels* ;
Mme Armande BROSSEAU : *Cytologie vaginale dans le cycle menstruel* ;
Docteur Jean-Paul BRAULT : *L'infertilité chez l'homme* ;
Docteur Charles DUMAS : *Les troubles psychosomatiques dans l'infertilité et les troubles menstruels.*

7. FOIE :

Présidente : Docteur Lucien COUTU.

Docteur René FAUVERT, de Paris, France : *La physiopathologie de l'insuffisance hépatique* ;
Docteur Bernard LEBŒUF : *Biochimie de l'insuffisance et du coma hépatique* ;
Docteur René LEFEBVRE : *L'aspect physiologique de l'insuffisance hépatique.*

8. LA TRANSPLANTATION RÉNALE :

Président : Docteur Édouard DESJARDINS.

Docteur Jean HAMBURGER, de Paris, France, conférencier d'honneur : *La transplantation rénale chez l'homme* ;
Docteur Bram ROSE : *Réactions immunologiques de la transplantation.*

9. ÉVOLUTION DES SCIENCES NEUROLOGIQUES :

Président : Docteur Claude BERTRAND.

Docteur Claude BERTRAND : *Traitement chirurgical du Parkinson* ;
Docteur André BARBEAU : *Biochimie de la maladie de Parkinson* ;
Docteur J.-P. CORDEAU : *Organisation fonctionnelle de la formation réticulée du tronc cérébral et l'état vigile* ;

Docteur Raymond ROBILLARD : *Maladie cérébrale ischémique* ;
Docteur Gilles BERTRAND : *Troubles médullaires dans certaines malformations congénitales* ;
Docteur Jean SIROIS : *Observations sur neurochirurgie au Moyen-Orient et aux Indes* ;
Docteur Guy LAMARCHE : *Trijumeau et état de conscience.*

10. GÉNÉTIQUE ET THÈMES CONNEXES :

Docteur Jacques GAGNON : *Les aberrations chromosomiales chez l'homme* ;
Docteur Paul DEBELLEFEUILLE : *Peut-on prévenir les malformations congénitales secondaires aux radiations ?* ;
Docteur André DAVIGNON : *L'insuffisance cardiaque chez le nouveau-né* ;
Docteur Émile BERTHO : *Étude sur le remplacement de la valvule mitrale* ;
Docteurs Jacques BRUNEAU, Jean-P. FAUTEUX et Jean-Paul CHOLETTE : *Myasthénie grave et thymectomie.*

B. COURS POSTSCOLAIRES DE MÉDECINE

1. DIÉTOTHÉRAPIE ET MÉDICAMENTS ADJUVANTS :

Président : Docteur Guy JORON.

Rapporteurs :
Docteur Gaston CHOQUETTE,
Docteur Jean BEAUDOIN,
Madame André BROSSARD,
Docteur Guy LEMIEUX,
Docteur René FAUVERT.

Thèmes étudiés : *Athéromatose, Chlorure de sodium, Obésité, Calcium, Diètes à résidus acides et alcalins, Colites, Insuffisance rénale.*

2. PHARMACOLOGIE ET NEUROLOGIE — INDICATIONS DES SÉDATIFS ET TRANQUILLISANTS :

Président : Docteur Aurèle BEAULNES.

Rapporteurs :
Docteur Karl STERN,
Docteur Gérard MIGNAULT,
Docteur Raymond ROBILLARD,
Docteur Jean-Marc BORDELEAU.

Thèmes : *Les agents médicamenteux en psychiatrie, en anesthésie et dans le coma barbiturique.*

3. PÉDIATRIE :

Président : Docteur J.-Henri CHARBONNEAU.

Rapporteurs :
Docteur Paul FISET, Rochester, N.-Y.,
Docteur Albert ROYER,
Docteur Jacques Raymond DUCHARME,
Docteur Pierre BEAUDRY,
Docteur Jean CHAGNON,
Doteur Pierre LANGEVIN.

Thèmes : *Maladies virales, Maladies rénales, Troubles de croissance.*

4. LES ŒDÈMES :

Président : Docteur Richard LESSARD.

Rapporteurs :
Docteur Yves PIETTE,
Docteur Julien MARC-AURÈLE,
Docteur Yves MORIN.

C. COURS POST-SCOLAIRES EN CHIRURGIE

1. GÉRIATRIE ET CHIRURGIE :

Président : Docteur Jean CHARBONNEAU.

Rapporteurs :
Docteur Jean-Marc LESSARD,
Docteur Jacques TURCOT,
Docteur Jean LAPORTE,
Docteur Paul CARTIER,
Docteur Jules CHARRON.

2. THORAX TRAUMATIQUE :

Président : Docteur Édouard-D. GAGNON.

Rapporteurs :
Docteur L.-J. GRAVEL,
Docteur Léon LONGTIN,
Docteur André MACKAY,
Docteur Jean-Paul VENNE.

3. ULCÈRES PEPTIQUES :

Président : Docteur Émile SIMARD.

Rapporteurs :
Docteur Albert JUTRAS,
Docteur Paul LETENDRE,
Docteur Hector BEAUDET,
Docteur Paul CHEVALIER.

4. CANCER DU SEIN :

Président : Docteur François ARCHAMBAULT.

Rapporteurs :
Docteur Jacques BRUNEAU,
Docteur Jean BOUCHARD,
Docteur Jean-Louis BONENFANT,
Docteur Jacques BRUNET.

RÉUNION DE L'ASSOCIATION DES BUREAUX MÉDICAUX

L'Association des Bureau médicaux des Hopitaux de la Province de Québec tiendra sa réunion annuelle le 6 novembre prochain à l'hôtel Reine-Élisabeth, la veille du Congrès de l'Association des Médecins de langue française du Canada.

La plupart des hôpitaux de la province de Québec ont déjà fait parvenir la liste de leurs délégués à cette réunion.

Plusieurs questions de la plus haute importance et de brûlante actualité y seront traitées. Le programme sera publié dès qu'il sera complété. pour tout renseignement relativement à cette assemblée annuelle, vous êtes prié de communi-

quer avec le siège social de l'A.B.M.H.P.Q. à l'attention du docteur Robert Lachance, secrétaire-trésorier, 50, avenue de l'Église, Verdun, P. Q.

SYMPOSIUM INTERNATIONAL SUR LA RADIOLOGIE EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Un Symposium international sur la radiologie en oto-rhino-laryngologie est organisé du 18 au 21 avril 1963 avec la participation de spécialistes de différents pays, à Bordeaux, dans le Service de clinique oto-rhino-laryngologique du professeur Georges Portmann.

Trois Tables Rondes seront organisées sur des sujets d'actualité :

— *le radiodiagnostic otologique ;*

— *l'exploration dynamique du pharynx et de l'œsophage (radioscopie télévisée et radiocinématographie) ;*

— *la cobaltothérapie en oto-rhino-laryngologie.*

Des communications libres, sur des sujets variés se rapportant à la radiologie (diagnostique et thérapeutique) en oto-rhino-laryngologie seront également acceptées à l'une des sessions.

Le programme détaillé des sessions sera publié ultérieurement.

Prière de s'adresser au docteur Georges Guillen, Secrétariat général du Symposium, 45, cours du Maréchal-Foch, Bordeaux, France.

RÉUNION DES CHIRURGIENS DU THORAX À LOS ANGELES

L'*American College of Chest Physicians* tiendra sa réunion intermédiaire à l'hôtel Ambassador, Los Angeles, les 24 et 25 novembre 1962, immédiatement avant la réunion clinique de l'Association médicale américaine.

Les réunions administratives auront lieu le lundi 26 novembre.

Le docteur Alfred Goldman, de Beverly Hills, président du Comité du programme, a préparé un programme scientifique d'intérêt exceptionnel.

Les conférences autour du feu, toujours populaires, auront lieu le samedi soir et consisteront en seize groupes de discussion dirigés par des spécialistes renommés. Les discussions porteront sur les divers aspects du diagnostic et du traitement des maladies cardio-vasculaires et broncho-pulmonaires.

Les sujets discutés porteront sur la virologie clinique, les pneumonies atypiques, la prévention et le traitement de l'influenza et de la grippe, la tuberculose pulmonaire, le diagnostic et le traitement de la maladie coronarienne, l'infarctus du myocarde imminent et le traitement chirurgical des anomalies cardiaques congénitales.

Parmi les autres sujets dignes de mention, signalons la réhabilitation du cardiaque, le pneumothorax spontané, les derniers développements dans la cathétérisation du cœur, l'arrêt cardiaque dans la chirurgie à cœur ouvert et le cancer du poumon.

On peut obtenir un programme détaillé en écrivant à monsieur Murray Kornfeld, directeur administratif du Collège, à 112 East Chestnut Street, Chicago 11, Illinois.

PROCHAINES RÉUNIONS DE L'*AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS*

Les prochaines réunions de l'*American College of Chest Physicians* ont été fixées de la façon suivante pour l'année 1963 :

Septième congrès international des maladies du thorax, sous le patronage de l'*American College of Chest Physicians*, à la Nouvelle-Delhi, Inde, du 20 au 24 février 1963 ;

Vingt-neuvième réunion annuelle de l'*American College of Chest Physicians*, à Atlantic City, du 13 au 17 juin 1963 ;

Réunion intermédiaire de l'*American College of Chest Physicians*, à Portland, Oregon, les 30 novembre et 1er décembre 1963.

NOUVEAUX PRODUITS PHARMACEUTIQUES

ISMELIN (R) — ESIDRIX (R)
Ciba Company Limited, Dorval, Québec.

Description. Association réunissant Ismelin (guanéthidine Ciba), agent antihypertensif de haute efficacité et Esidrix (hydrochlorothiazide Ciba), diurétique doué d'action hypotensive, en un seul comprimé actif par voie orale. Le dosage par comprimé est de 10 mg d'Ismelin pour 25 mg d'Esidrix.

L'action combinée de ces deux agents assure une baisse tensionnelle uniforme et prévisible dans la plupart des hypertensions artérielles. Par son action potentialisante, Esidrix rend possible la réduction des doses efficaces d'Ismelin, minimisant ainsi ses effets secondaires et le rendant plus maniable à l'emploi que s'il est utilisé seul.

Indication. Toutes les formes d'hypertension artérielle, y compris les cas ambulatoires difficiles ou réfractaires à d'autres traitements (*Remarque :* voir les contre-indications).

Posologie. Au départ, un comprimé par jour durant une semaine ; on augmente ensuite cette dose chaque semaine à raison d'un comprimé par jour jusqu'à l'abaissement tensionnel désiré. La dose maximale recommandée est de six comprimés par jour. À chaque examen, on prendra la tension du patient allongé et debout, et la dose ne sera augmentée que si les chiffres tensionnels n'indiquent aucune baisse orthostatique par rapport aux mensurations précédentes. Si, au bout de six semaines de traitement, une fois la posologie maximale atteinte, l'abaissement tensionnel n'est pas satisfaisant, on poursuivra le traitement à l'aide des deux médications librement combinées.

On peut en général prescrire Ismelin-Esidrix aux patients suivant un traitement à l'aide d'autres hypotenseurs, sans modifier les posologies, exception faite cependant pour les ganglioplégiques dont l'administration doit être suspendue ou les doses réduites de moitié avant de commencer Ismelin-Esidrix.

Contre indications et précautions à prendre. Le phéochromocytome avéré ou soupçonné constitue une contre-indication absolue à Ismelin : en présence d'oligurie et d'anurie, il faut s'abstenir d'administrer Esidrix.

Par ailleurs, l'association Ismelin-Esidrix doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant de troubles coronariens, de lésions rénales avancées ou présentant une histoire d'accidents vasculaires cérébraux.

Il faut également user de précautions avec Esidrix en présence d'affection hépatique progressive, d'insuffisance rénale, de diabète ou de goutte. En traitement prolongé, il faut veiller à tout signe de déséquilibre hydrique et électrolytique et y remédier, le cas échéant.

Effets secondaires. Les effets secondaires propres à chacune des médications sont aussi susceptibles de se manifester lorsqu'elles sont associées, quoique plus rarement et à un degré moindre. Les réactions suivantes sont à prévoir.

Ismelin : L'hypotension orthostatique engendrée par cet agent ne constitue pas à proprement parler un effet secondaire ; il s'agit plutôt d'une manifestation normale découlant de l'effet du médicament sur le système nerveux sympathique. Aux doses recommandées pour Ismelin-Esidrix, une réaction de ce genre ne doit pas en principe se produire ; il faut cependant avertir le patient que s'il éprouve une certaine faiblesse en se levant brusquement, il devra se rasseoir pendant un certain temps. En cas de faiblesse persistante, la posologie devra être réduite. La diarrhée constitue également fréquemment un signe de surdosage. Quelques cas de congestion nasale ont été aussi observés. Par ailleurs, Ismelin n'occasionne pas d'impuissance, mais il peut parfois inhiber la fonction éjaculatoire. D'autres réactions, telles que myalgies, faiblesse musculaire et troubles de l'accommodation (rares) ne surviennent qu'avec de fortes doses.

Esidrix : Cet agent possède en général une bonne tolérance ; on a cependant observé quelques rares cas de rétention azotée (chez les hypertendus), des nausées, de l'anorexie, des céphalées, de l'agitation et de la constipation.

Présentation. Comprimés (rose pâle, sécables) dosés à 10 mg d'Ismelin (R) (guanéthidine Ciba) et 25 mg d'Esidrix (R) (hydrochlorothiazide Ciba) ; 100 et 500.

SALUTENSINE

Bristol Laboratories of Canada Limited, Montréal.

Description. Salutensine * est une association cliniquement éprouvée et efficace de trois hypotenseurs en proportion équilibrée et bien tolérée. qui abaisse la tension artérielle d'une façon plus immédiate, plus sûre et plus facile. Chaque comprimé de Salutensine contient : Saluron * (hydrofluméthiazide) 50 mg, réserpine 0,125 mg et protovératrine A 0,2 mg.

Indications. Hypertension essentielle, troubles cardiovasculaires hypertensifs.

Posologie. Dose ordinaire pour adultes : Un comprimé deux fois par jour. Pour un abaissement rapide de la tension artérielle, trois ou quatre comprimés par jour peuvent être administrés au début du traitement, mais aussitôt qu'un résultat satisfaisant se manifeste, il y a lieu de réduire la dose au minimum. Il ne faut jamais dépasser la dose maximum de quatre comprimés par jour.

Précautions. Les patients atteints d'insuffisance rénale, particulièrement ceux recevant de la digitaline, devront être traités avec prudence.

Présentation. Flacons de 60 comprimés. N° de liste 5-425-6.

* Marque déposée.

*PROSTAPHLINE * Tamponée — pour injection*

Oxacilline sodique (Méthylphénylisoxazolyl Pénicilline).

Bristol Laboratories of Canada Limited, Montréal.

Description. La Prostaphline est une pénicilline synthétique bactéricide, efficace contre des bactéries à Gram-positif telles que le pneumocoque, le streptocoque pyogène et le staphylocoque doré. Sa caractéristique est une grande résistance à l'inactivation par la pénicillinase staphylococcique. Elle est présentée sous forme de sel sodique.

Indications. Infections staphylococciques, particulièrement celles causées par les souches de staphylocoque résistantes à la pénicilline G ou aux autres antibiotiques.

Posologie. Dose moyenne pour adultes : 250 mg par voie intramusculaire, aux quatre ou six heures. *Enfants :* proportionnellement.

Précautions. Les précautions habituelles pour les traitements de pénicilline doivent être observées, particulièrement chez les patients hypersensibles.

Présentation. Flacons de 250 mg (N° de liste 7-979-2). Flacons à doses multiples 1,5 g (six doses). (N° de liste 7-979-4).