

LAVAL MÉDICAL

VOL. 19

N° 3

MARS 1954

COMMUNICATIONS

LA CHORÉE DE HUNTINGTON *

par

Marcel BOUCHARD

de l'Hôpital des Anciens Combattants

On a un peu tendance inconsciemment à considérer la plupart des maladies héréditaires et familiales comme des affections propres à l'Europe ou au Proche-Orient, c'est-à-dire à leur donner l'importance de certaines infections rares, exotiques, réservées aux régions d'Afrique et d'Asie. C'est là une erreur : nous avons notre cortège d'amyotrophies, de myélopathies, de myopathies dégénératives, et nous en saurons sûrement quelque chose, le jour, peut-être pas tellement éloigné, où l'une des ces entités deviendra pour nous un problème social. Il est vrai que certaines de ces maladies restent des curiosités locales, de développement précoce et d'évolution rapide. Il en est d'autres, par ailleurs, qui apparaissent à l'âge moyen, alors que le malade a le temps de se marier et de procréer toute une famille de tarés. Elles évoluent plus lentement, laissent le sujet grabataire, à la charge de l'état pendant vingt ou trente ans et condamnent quatre-vingt à cent pour cent de ses

* Présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Québec, le 20 novembre 1953.

descendants au même sort. Pour une première souche connue depuis cinquante ans, nous pouvons prévoir cinquante impotents aujourd'hui et deux cents bientôt. La plus caractéristique de ces maladies est la chorée de Huntington (8 et 11).

On acceptera ces avancées si l'on sait que le signe avant-coureur de cette maladie est souvent l'hypergénéésie. Le problème local devient plus aigu pour deux motifs : le pourcentage de morbidité par famille semble plus élevé qu'ailleurs et, secondairement, la maladie apparaît à un âge plus avancé, ce qui retarde sa disparition normale suivant la loi de l'épuisement physiologique des affections dégénératives familiales ou héréditaires. (On sait en effet que tout ce groupe de maladies a tendance à se manifester à un âge de plus en plus hâtif de générations en générations ; c'est ainsi qu'elles ont tendance à disparaître d'elles-mêmes.)

Nous avons été amenés à méditer sur cette question à l'occasion du dépistage d'une nouvelle famille de choréiques. Dans une première partie, nous relaterons l'histoire de la famille G . . . et, dans une seconde, nous présenterons un résumé des aspects clinique et anatomo-pathologique de cette maladie.

OBSERVATIONS

Première observation :

En janvier dernier un vétéran, célibataire de quarante-trois ans, demandait son hospitalisation à notre hôpital pour « fracture du bras droit, du cou et paralysie du bras gauche ». Une consultation en psychiatrie est immédiatement demandée par le chirurgien du département : « Monsieur G . . . voit des couleuvres et d'autres petits animaux. Aucun trouble orthopédique. »

Le patient est au lit, cheveux longs, mise négligée, la figure et les mains animées de mouvements reptatoires. Les couvertures bien rangées autour du cou, il ne veut pas qu'on lui touche car, dit-il, « les animaux vont sortir. J'ai un côté fracturé et l'autre paralysé ».

Après avoir éliminé l'intoxication alcoolique, son admission est demandée pour observation psychiatrique.

Nous avons trois dossiers antérieurs :

En 1946, le patient est traité pour blessure de guerre, paralysie partielle du médus gauche et rétraction tendineuse.

En 1949, il subit un examen de contrôle des Pensions. Des rapports psychiatrique et psychologique de routine pour ces catégories d'hospitalisés figurent au dossier : « Indices de détérioration organique : Q.I. : 83 (verbal ; 75, performance : 94). Niveau intellectuel médiocre. Quelques réponses inusitées, bizarres. Mots et choses parfois mal interprétés. Bonnes réponses gâtées. Imagination fantaisiste qui échappe parfois au contrôle du sens commun ». (M. Vaillancourt, psychologue.) A cette époque, le patient travaille régulièrement comme aide-cuisinier.

En 1951, il est hospitalisé pour troubles psychiatriques. On note alors « des tics de la bouche qui lui donnent l'air d'avoir des éructations. Il a une démarche difficile ; il articule et s'exprime mal ».

Conclusions : conditions générales mauvaises : morne, ralenti, détérioré, hypocondriaque. Hystéro-simulation avec paratonie neuromotrice. Il est retourné au travail après amélioration de son état somatique.

Nous sommes donc alors devant une maladie complexe à symptomatologie surtout psychiatrique, ayant débuté vers 1949, vraisemblablement évolutive et sur laquelle se greffent, depuis 1951, certains troubles moteurs. Il nous reste à déterminer l'importance des facteurs neurologiques et psychiques. Nous avons peu de détails sur les antécédents, et l'état mental du patient ne nous permet de rien préciser. Il continue à délirer, se méfie de tous, affiche une hypergénésie ennuyeuse pour les infirmières. Nous observons toujours des mouvements choréiformes. A la marche, les pas sont inégaux. Les membres supérieurs sont animés de gesticulations amples et désordonnées ; ces mouvements s'exagèrent par les émotions et s'améliorent au repos. C'est pourquoi, croyons-nous, le patient préfère rester au lit. Depuis 1951, il ne circule d'ailleurs que pour ses besoins urgents et prend ses repas demi-couché, créant ainsi de multiples tracasseries à sa sœur qui l'héberge, car il néglige les soins élémentaires de sa personne. Celle-ci nous avait prévenus qu'elle ne le reprendrait pas.

Les examens biologiques : réaction de Bordet-Wassermann, liquide céphalo-rachidien, formule sanguine, examen d'urine, ne révèlent rien d'anormal.

Les examens spéciaux se résument ainsi :

Ophthalmologie. Fondus normal. Périmétrie normale.

Neurologie. « Mouvements choréiformes discrets des mains et de la figure, d'étiologie non démontrable. Pas de trouble de la réflexibilité ni de la sensibilité. »

L'électro-encéphalogramme a été refusé par le patient.

Taille : 5' 3".

Poids : 128 livres.

Indice cranien : 22".

Métabolisme : normal.

Radiographie du crâne : sans particularités.

Nous avons d'abord éliminé la possibilité de pithiatisme, puis discuté de la simulation du pensionné. La maladie des tics n'offre pas cet aspect ni cette évolution. Les troubles de la personnalité (schizophrénie), avec délires, hallucinations et stéréotypies, retiennent en dernier essor notre attention. En avril, une demande d'allocations aux Anciens Combattants nous fait résumer le cas de la façon suivante : malade impotent par une affection chronique, évolutive, mixte, neuro-psychiatrique. Éléments atypiques d'allure schizophrénique paranoïde, délire paranoïde polymorphe, troubles cénesthésiques, indifférence, avec participation de signes extrapyramidaux (mouvements vaguement choréiformes) mal justifiés.

La curiosité du neurologue devait fortuitement nous tirer d'embarras vers le début de juillet. En voyant arriver un malade qui lui était référé, le docteur Sylvio Caron fait cette remarque à l'infirmière : « Vous ne trouvez pas qu'il ressemble à Sylvio G...? » On apprend que c'est son frère. Le nouveau venu, moins atteint mentalement, nous donne de précieux renseignements sur la famille G...

Deuxième observation :

Madame G., leur mère est décédée à l'âge de 54 ans d'une maladie qui dura vingt-deux ans. Elle garda le lit pendant une douzaine d'années rendue grabataire à cause de mouvements généralisés analogues à ceux qui furent observés dans les première et troisième observations ; d'après le témoignage de Philippe, « elle était nerveuse et bougeait de partout ».

M^{me} G... donna naissance à treize enfants. Voici ce que nous en savons :

1. *Alfred*, quatrième observation ;
2. *Yvonne*, décédée de complications postpuerpérales : elle était âgée de 39 ans, donna naissance à huit enfants en bonne condition et n'a rien présenté d'anormal ;
3. *Philippe*, troisième observation ;
4. *Irène*, sixième observation ;
5. *Lorenzo*, mort de tuberculose pulmonaire à 45 ans ; il n'y a rien à noter antérieurement ;
6. *Léo*, décédé à 6 ans ;
7. *Lucien*, décédé à 14 ans : il ne parlait pas et n'a jamais marché (pas de précisions) ;
8. *Sylvio*, première observation ;
9. *Gilbert*, mort à 6 mois ;
10. *Gilbert*, vétéran de 35 ans ; il n'est pas en bonne condition physique : il se plaint de douleur et de faiblesse aux jambes ; il souffre aussi de sa colonne vertébrale, un peu comme dans le cas de Philippe. Il y a lieu de craindre pour l'évolution de ses troubles ;
11. *Gilberte*, morte à 3 ans ;
12. *Gilberte*, cinquième observation ;
13. *Réjeanne*, âgée de 31 ans seulement, mère de 5 enfants ; actuellement en bonne santé apparente.

On peut soutenir que seul Lorenzo a échappé de façon plus certaine à la maladie. Tous les autres ont été, ou sont atteints ou sont morts trop tôt pour que nous le sachions. Nous avons retrouvé de très nombreux cas de morbidité dans les antécédents héréditaires de Madame G. Voici le résumé de notre enquête :

L'arrière grand-père, François-Xavier T., arriva au pays vers 1800, venant de France. Il s'établit à Rivière-Ouelle. Il se maria en 1829. Sa famille ne présenta rien d'anormal. Un de ses fils épousa Philomène G. Cette dernière aurait souffert de troubles neurologiques pendant plusieurs années. Elle donna naissance à neuf enfants (parmi lesquels nous retrouvons M^{me} G., mère de Sylvio). Elle mourut grabataire à l'âge de 55 ans.

Les frères et sœurs de Madame G., furent au nombre de neuf :

1. *Jean-François T.*, mort à 69 ans, aucun renseignement ;
2. *Louis T.*, mort à 77 ans, malade pendant de très nombreuses années : « maladie nerveuse avec tremblement et faiblesse des membres inférieurs » ; il vivait aux États-Unis ;
3. *Une fille*, décédée à 3 ans ;
4. *Euclide T.*, mort à 62 ans, aurait également souffert de maladie « nerveuse » et aurait fait « du tremblement » ;
5. *Pierre T.*, mort à 50 ans ; a fait des troubles mentaux qui auraient débuté à 40 ans ; il était à cette époque gardien à l'asile de Beauport ; il fut congédié à 45 ans, interné à 48 ans ; son certificat de décès indique comme cause de mort : épuisement nerveux ;
6. *Ludger T.*, mort à 64 ans, à Nashua, N.-H., É.-U. Il aurait également souffert de maladie nerveuse et de « tremblement » ;
7. *Louisa T.*, décédée à 79 ans, aucun renseignement ;
8. *Rose-Anna T.*, Madame G., sujet de notre deuxième observation ;
9. *Alphonse T.*, âgé de 73 ans, est bien portant.

Troisième observation : Philippe :

Philippe est un vétéran âgé de 53 ans. On ne relève rien de pathologique dans ses antécédents personnels. Manœuvre et, fort heureusement, célibataire. Depuis sa libération de l'armée en 1944, il fut traité par plusieurs spécialistes-consultants : chirurgiens, orthopédistes, rhumatologues, neuro-chirurgiens auxquels il donna d'ailleurs énormément de difficultés. Sa maladie avait un caractère atypique et une évolution anormale. Elle débuta par des douleurs et des faiblesses aux deux membres inférieurs et donna lieu à une controverse entre lui-même

INCIDENCE DE LA CHORÉE DANS LA FAMILLE DE PHILOMÈNE G.

FRS-XAVIER T. ET MATHILDA D. <i>(vers 1830)</i>	FRANÇOIS T. ET (M) PHILOMÈNE G. <i>(vers 1860)</i>	(O) J. François T.	(M) Alfred, 9 enfants
		(?) Louis T.	
		(O) X	(M) Philippe,
		(?) Euclide T.	(M) Irène,
		(?) Pierre T.	(O) Lorenzo,
		(?) Ludger T.	(O) Léo,
		(O) Louisa T.	(M) Lucien,
		(M) Rose-Anna T. et Frs G.	(M) Sylvio,
		(O) Alphonse	(O) Gilbert (1),
		<i>(vers 1900)</i>	(?) Gilbert (2), 3 enfants
			(O) Gilberte (1),
			(M) Gilberte (2), 2 enfants
			(O) Réjeanne, 5 enfants

Légende : (M) Malade ; (?) Suspect ; (O) Apparemment indemne.

et les Pensions car il cherchait à attribuer ses troubles à des varices ou à une affection vertébrale quelconque.

En 1953, on constata, pour la première fois, des troubles choréiques de la face et des deux membres inférieurs. Les jambes sont légèrement atrophiées ; il marche avec difficulté et se dit souffrant. Mentalement il est affaibli et affiche des tendances paranoïdes, sans être délirant.

Q.I. : 82 (verbal : 73, performance : 97). Indice de détérioration très élevé : le quotient d'efficacité n'est que de 64.

Radiographie du crâne : normale.

Liquide céphalo-rachidien : normal.

Électro-encéphalogramme : Tracé rapide de bas voltage. Le rythme occipital de faible voltage est de 18 c/s avec quelques séries d'ondes de 13 c/s. Au cours de l'hyperventilation, on enregistre aux régions temporales des séries d'ondes de 10 c/s par 25 microvolts. Du côté droit, ces ondes sont plus aiguës et s'accompagnent de très rares pointes (D^r C.-A. Martin).

Quatrième observation : Alfred :

Nous avons relevé le dossier d'Alfred, décédé à l'hôpital Saint-Michel-Archange, à 54 ans, « d'une chorée chronique sans étiologie démontrée (possibilité de chorée de Huntington ?) ».

Il fut interné en 1939 pour délire de jalousie et affaiblissement intellectuel, tendance à la violence, mais apathie considérable dans l'intervalle de ses idées délirantes. La maladie mentale remontait à l'âge de 32 ou 33 ans. Il souffrait de son affection neurologique depuis l'âge de 35 ans. Les mouvements avaient débuté à la figure et gagné graduellement tous les muscles en trois ou quatre ans.

Radiographie du crâne : normale.

Formule sanguine : normale.

Liquide céphalo-rachidien : normal.

Cinquième observation : Gilberte :

Elle fut internée en 1948 pour des troubles du comportement d'allure psychopathique et un affaiblissement intellectuel. Elle a présenté les premiers signes neurologiques vers l'âge de 31 ans, soit deux ans après

le début des troubles mentaux. Elle est actuellement très atteinte, ne circule et ne s'alimente qu'avec beaucoup de peine. Les mouvements choréïques sont généralisés. Les examens biologiques sont normaux.

Électro-encéphalogramme : Tracé pauvrement organisé. Rythme alpha : 11 c/s par 40 microvolts, à droite, contre 20, à gauche, souvent remplacé par des ondes bêta. L'hyperventilation n'a pu être réalisée.

Sixième observation : Irène :

Irène est récemment décédée dans un hospice, vers l'âge de 52 ans. On l'avait recueillie, il y a une douzaine d'années, parce qu'elle était grabataire et avait des troubles moteurs généralisés, soit « des mouvements anormaux et involontaires ressemblant à des tics ». Les troubles neurologiques auraient débuté vers l'âge de 35 ans et ont évolué progressivement jusqu'à la rendre complètement impotente. On la considérait comme une arriérée mentale. Il s'agissait peut-être plus d'une affaiblissement mental.

Après avoir pris connaissance de l'histoire de cette famille nous avons pensé pouvoir porter le diagnostic de chorée de Huntington.

LA CHORÉE DE HUNTINGTON

Historique :

C'est en 1871 qu'un médecin de Long-Island a décrit une variété de chorée dont l'une des caractéristiques serait d'être héréditaire, d'hérédité toujours similaire (7), bien qu'Hoffman affirme qu'il puisse y avoir hérédité de transformation.

La maladie, connue de vieille date en Europe, sans être étiquetée, est apparue en Amérique à la fin du xvii^e siècle apportée en Nouvelle-Angleterre par trois émigrants anglais (3). Il semble que dans notre milieu les premières observations soient récentes et ne remontent pas à plus de cinquante ans, bien que nous connaissions déjà quatre familles atteintes. Il ne paraît pas trop hasardeux d'avancer que nous avons hérité d'une souche américaine à l'occasion de l'émigration franco-américaine de 1860 à 1865 et du retour de quelques compatriotes au

début du siècle. Ces quatre familles viennent des Cantons de l'Est et ont encore des parents aux États-Unis. Nous n'avons malheureusement pas encore réussi à établir de liens de parenté entre elles. La chose est très possible et vraisemblable.

Étiologie :

Les plus beaux exemples d'hérédité nerveuse ont été observés dans cette maladie. Elle ne saute pas de génération et elle a un caractère dominant (6). Les statistiques nous disent qu'elle serait un peu plus fréquente chez l'homme que chez la femme dans le rapport de trois à deux (1). Elle débute entre 30 et 40 ans. Parfois un traumatisme physique ou psychique semble jouer un rôle occasionnel dans son déclenchement.

Clinique :

Le début est insidieux marqué par des troubles moteurs de la figure et surtout des troubles intellectuels. A la période d'état, elle est caractérisée par deux syndromes : un syndrome moteur et un syndrome psychique (5).

Syndrome moteur : il comprend des mouvements choréiques, c'est-à-dire des secousses musculaires incoordonnées, involontaires, de grande amplitude, presque toujours généralisées, mais respectant les globes oculaires. Celles-ci s'exagèrent sous l'influence des émotions ou de la fatigue, s'atténuent avec les mouvements volontaires ; elles débutent à la tête, puis envahissent par étapes le reste du corps. Le tonus musculaire est diminué. Dans l'intervalle des mouvements choréiques, on peut observer de l'adiadococinésie et une flexion combinée de la cuisse et du tronc (3).

Comme ils surviennent généralement sur une base d'hypotonie, il est difficile de dire si ces mouvements involontaires sont des symptômes de libération du faisceau moteur extrapyramidal ou des signes d'irritation et d'excitation corticale.

Syndrome psychique : Les troubles psychiques peuvent précéder ou accompagner la maladie. Ils ne sont pas caractéristiques et leur gravité est variable, mais ils sont toujours présents. Huntington a signalé une

« tendance à la folie et au suicide ». D'autres, les comparent aux paralytiques généraux : « Tout a l'air de leur être égal et sur ces figures atones ne se manifestent guère de sentiments » (A. Leri et C. Vurpas). Il n'y a donc pas de syndrome mental unique dans les chorés de Huntington. Cependant, il existe certains déséquilibres assez spécifiques pour être classés (4), savoir :

- 1° De la débilité mentale et constitutionnelle ou de la détérioration décelable au Bordet-Wassermann ;
- 2° Des idées délirantes habituellement paranoïdes ;
- 3° Une mémoire quantitative diminuée avec représentation sensorielle perturbée ;
- 4° Une attention également affaiblie.

Nous ne connaissons pas de signe biologique utile au diagnostic. Les réflexes restent normaux. Il n'y a pas de trouble de la sensibilité ni de troubles trophiques. Nous avons souvent observé des éructations anormales, de la dysphagie, à tel point que certains ne veulent plus prendre que des liquides, et, enfin, des troubles urinaires, sous forme de pollakiurie.

L'évolution de la maladie, progressive et lente, se fait entre 10 et 30 ans. L'hémorragie méningée est une complication dont la fréquence paraît assez élevée.

Anatomie-pathologique :

Les lésions responsables de la maladie seraient cortico-striées et d'ordre dégénératif. Elles intéressent, d'après Pierre Marie et Lhermitte, l'écorce des circonvolutions (9) frontales rolandiques et l'ensemble du *putamen* et du *globus pallidus*. On peut observer des extensions du processus à tout l'encéphale qui paraît alors plus ou moins atrophié. Aux méninges, on peut avoir des adhérences pathologiques à la paroi interne du crâne et même des pachyméningites hémorragiques.

L'étude microscopique montre que les lésions sont importantes au niveau de l'écorce corticale et dans les ganglions centraux. Les fibres

myéliniques sont atrophiées. Les cellules nerveuses en dégénérescence diffuse (état spumeux, chromatolyse, tigrolyses). La névroglie est le siège d'une prolifération évoluant au rythme de la destruction, mais ne produit rien de pathognomonique (Bielschowski).

Diagnostic précoce :

Si des études génétiques ont montré que dans les familles de malades atteints de chorée de Huntington une forte proportion devait être frappée par l'affection (la moitié d'après les statistiques françaises (2) et plus de quatre-vingt pour cent d'après les rapports régionaux) il est impossible de prévoir longtemps à l'avance quels seront les candidats malchanceux et ceux qui resteront indemnes. Le problème est d'une extrême importance si l'on veut faire de la prophylaxie.

Dans certaines autres affections nerveuses hérédofamiliales les gènes responsables sont toujours liées à d'autres déterminant une anomalie quelconque : troubles visuels, groupes sanguins précis, etc. Nous n'avons encore rien découvert de tel dans la chorée d'Huntington, aussi a-t-on eu l'idée de s'adresser à l'électro-encéphalographie puisque le tracé est déterminé, de façon du moins partielle, par l'activité des fonctions sous-corticales dont les lésions sont les premières responsables de la maladie (10). Bien que cette étude soit à poursuivre et qu'il faille attendre l'épreuve du temps, on a tendance à croire au bien-fondé de l'électro-encéphalogramme comme moyen de diagnostic précoce de la maladie. L'anomalie la plus fréquente est un ralentissement du tracé. Dans certains cas, on constate des anomalies analogues à celles rencontrées dans l'épilepsie, bien que les sujets n'aient présenté aucun indice de comitialité.

Signalons, enfin, qu'il faut être extrêmement prudent avant de poser un diagnostic définitif, qui doit s'appuyer sur de nombreux cas, car la chorée chronique symptomatique non-héréditaire peut présenter exactement le même aspect. Elle peut faire suite à une encéphalopathie congénitale ou plus tardive, telle la chorée aiguë. A de tels cas peuvent s'associer des myoclonies, une hémiplégie, de la rigidité, des spasmes, des contractions, des convulsions, une hydrocéphalie, ce qui aide au diagnostic différentiel.

Traitement :

Le problème thérapeutique est loin d'être résolu. Il n'y a aucun traitement spécifique pour bloquer la dégénérescence. Celle-ci évolue sans que nous en connaissions le mécanisme véritable. On a récemment préconisé l'amine procaïnée pour diminuer les symptômes neurologiques. Notre expérience n'est pas assez étendue pour que nous puissions avoir une opinion définitive, mais les résultats obtenus ne nous semblent pas appréciables, du moins à des doses prudentes. Le produit a sûrement ralenti les mouvements involontaires, mais aux dépens de troubles généraux et gastro-intestinaux ennuyeux : anorexie, diarrhée, état nauséux, vertiges.

Le problème reste donc encore essentiellement préventif : empêcher les choréiques de procréer d'autres choréiques. En certaines provinces canadiennes et dans la plupart des états américains la stérilisation des sujets d'une lignée de chorée de Huntington est stipulée par la loi. On ne peut accepter une telle intervention chez nous. Cependant, nous avons l'obligation morale de déconseiller très fortement le mariage. Afin de ne pas commettre d'injustice, il serait bon d'appuyer ces conseils sur un rapport encéphalographique.

Conclusion :

A l'occasion de l'observation d'une nouvelle lignée de chorée de Huntington, nous avons voulu discuter de ce très important problème, à la fois social et médical. Sur le plan social, il faut avant tout prévenir cette maladie grâce à des conseils judicieux et à une sélection des émigrants au pays. Sur le plan médical, retenons que l'affection est héréditaire et a un caractère dominant. Elle a une double symptomatologie neurologique et psychique. Son évolution ne pardonne pas.

BIBLIOGRAPHIE

1. BABONNEIX, Les chorées, Paris, 1924.
2. BIZE, P. R., Chorée de Huntington, *Rev. neurol.*, **1** : 731, (mai) 1934.
3. CLAUDE, H., MEIGNANT, P., et LAMACHE, A., Chorées chroniques et troubles mentaux, *Paris méd.*, **2** : 110, (4 août) 1928.

4. CROUZON et VALENCE, Les troubles psychiques dans les chorées chroniques de l'adulte, *Rev. neurol.*, **30** : 760, 1923.
 5. DELAY, Jean, Chorées, in Encyclopédie médico-chirurgicale, article 17059 : 1, 1939.
 6. HUNTINGTON, On Chorea, *Med. Am. Surg. Report*, Philadelphie, 1872.
 7. KINNER, W., Neurology, *Arnold & Co.*, London, p. 844.
 8. LARUE, G.-H., et PARADIS, G., Chorée de Huntington, *Laval méd.*, **13** : 487, (avril) 1948.
 9. MARIE, P., et LHERMITE, J., Les lésions de la chorée chronique progressive, *Ann. de méd.*, **1** : 18, 1914.
 10. PATTERSON, R. M., BAGCHI, B. K., et TEST, A., Prediction of Huntington's chorea ; electroencephalographic and genetic study, *Am. J. Psychiat.*, **104** : 786, (juin) 1948.
 11. SAINTON, Les chorées chroniques, XIX^e Congrès des aliénistes et neurologistes de France.
 12. SCHEINFELD, A., You and your heredity, *J. B. Lippincott Co.*, Philadelphie, p. 221.
-

ABCÈS PULMONAIRE D'ORIGINE TYPHIQUE

par

André BEAUCHESNE

Il arrive assez souvent, dans un Service de phthisiologie, qu'un patient nous soit référé souffrant d'une pneumopathie d'une cause autre que la tuberculose.

Tel est le cas de monsieur H. G., âgé de 31 ans. Il entre à l'Hôtel-Dieu Saint-Michel, le 12 janvier 1953, référé par son médecin pour des troubles attribués d'abord à une poussée tuberculeuse pleuro-pulmonaire.

Sans passé pathologique, personnel ou familial, le sujet est un émigré français, résident d'Alma, travaillant à l'édification d'un barrage sur la Péribonka. Il nous signala une période de surmenage où il aurait accepté du travail supplémentaire pour des raisons d'ordre économique. Des refroidissements au cours des premiers quinze jours de décembre 1952 sont aussi mentionnés.

Le patient voyait ses forces décliner depuis novembre et décembre 1952. Il était fatigué, avait une sensation de malaise, de courbature, dormait mal et se plaignait d'inappétence.

Vers le 15 décembre, à la suite d'un refroidissement, il se plaignit de douleurs à l'hypochondre droit. Sa température se serait alors élevée, pour se maintenir depuis en hyperthermie. Souffrant de constipation depuis son enfance, il nota toutefois une courte période de diarrhée à la

* Travail présenté au Bureau médical de l'Hôtel-Dieu Saint-Michel, Roberval, le 9 novembre 1953.

fin de décembre. Cette manifestation s'accompagna de douleurs abdominales. De plus il toussait quelque peu et avait de rares expectorations.

Le patient consulta alors un médecin (le 11 janvier 1952). Celui-ci, en présence d'une température vespérale oscillant entre 102 et 103 degrés, constatant une matité à la base pulmonaire droite et auscultant quelques râles, posa un diagnostic probable de tuberculose pleuro-pulmonaire et conseilla l'hospitalisation au Sanatorium.

Le 12 janvier 1953, le patient est admis à l'Hôtel-Dieu Saint-Michel. Il est fatigué, abattu, quelque peu somnolent, extrêmement amaigri et fébrile. Sa langue est sèche et chargée. Il se plaint de céphalalgie, d'une douleur à la base thoracique droite. Il tousse peu et expectore modérément. L'auscultation révèle des sibilants diffus entendus dans les deux plages pulmonaires. La matité de la base de l'hémithorax droit remonte au 8^e espace intercostal à la région postérieure. Les bruits cardiaques semblent normaux, sauf peut-être un léger assourdissement du premier bruit à la pointe, et sa disparition à la base. La tension artérielle est de 120/70.

Le patient se plaint de plus d'une douleur spontanée à la région péri-ombilicale, mais plus accentuée dans la fosse iliaque droite. Il y a météorisme abdominal modéré. A la palpation le bord inférieur du foie descend jusqu'à la crête iliaque et à l'ombilic. Le pôle inférieur de la rate peut être perçu dans l'hypochondre gauche. Un gargouillement est entendu dans la fosse iliaque droite, à la palpation. La constipation semble opiniâtre, mais les selles obtenues sont de couleur normale. Il n'y a pas d'indice pathologique à l'examen des autres organes.

La radiographie, prise le 13 janvier 1953, ne révéla rien d'anormal, sauf que la voussure de l'hémidiaphragme était remontée (figure 1).

La recherche du bacille de Koch dans les expectorations et les selles reste négative ; la sédimentation globulaire, après 1 heure, est à 118 mm ; l'examen sommaire des urines se révèle normal. L'épreuve fonctionnelle du foie n'est pas demandée.

Le diagnostic de tuberculose pleuro-pulmonaire est infirmé, et soupçonnant une typhoïde, un échantillon de sang est envoyé au laboratoire provincial. Le résultat donne les réactions d'agglutination suivantes avec les antigènes indiqués (17 janvier 1953) :

<i>S. typhosa</i> O.....	+
<i>S. typhosa</i> H.....	++
<i>S. typhosa</i> Vi.....	-
<i>S. paratyphi</i> H.....	+
<i>S. schottmuelleri</i> O.....	-
<i>S. schottmuelleri</i> H.....	+
<i>Brucella abortus</i>	-

Le diagnostic de typhoïde se trouve donc confirmé.

Le traitement est institué dès le 18 janvier. La chloromycétine est prescrite à la dose de deux capsules de 250 mg aux 4 heures d'abord, puis aux 6 heures, jusqu'au 8 février. La terramycine est donnée à la dose de 250 mg aux 4 heures, du 3 février au 13 février. Un soluté mixte (500 c.c.) avec B complexe est injecté par voie intraveineuse tous les 2 jours, du 20 janvier au 8 février. Le sac de glace sur l'abdomen est conseillé. Lait de magnésie et cascara sont servis au besoin. Trois transfusions sont données. Du foie de veau et de la vitamine B₁₂ sont injectés par voie intramusculaire à partir du 15/2/53, à raison de 1 c.c. par jour.

Une formule sanguine est demandée tous les 2 ou 3 jours. Elle donne les résultats suivants pour les trois dates mentionnées :

	DATES		
	14/1/53	2/2/53	4/3/53
Hémoglobine.....	65%	50%	70%
Valeur globulaire.....	0,82	0,78	0,82
Globules rouges.....	3,940,000	3,200,000	4,280,000
Globules blancs.....	11,400	4,400	7,400
Polynucléaires éosinophiles.....	2%	1%	3%
Polynucléaires neutrophiles.....	80%	70%	52%
Polynucléaire basophiles.....	0	0	0
Lymphocytes.....	12%	23%	41%
Monocytes.....	6%	6%	4%
Anisocytose.....			+
Anisochromie.....			+

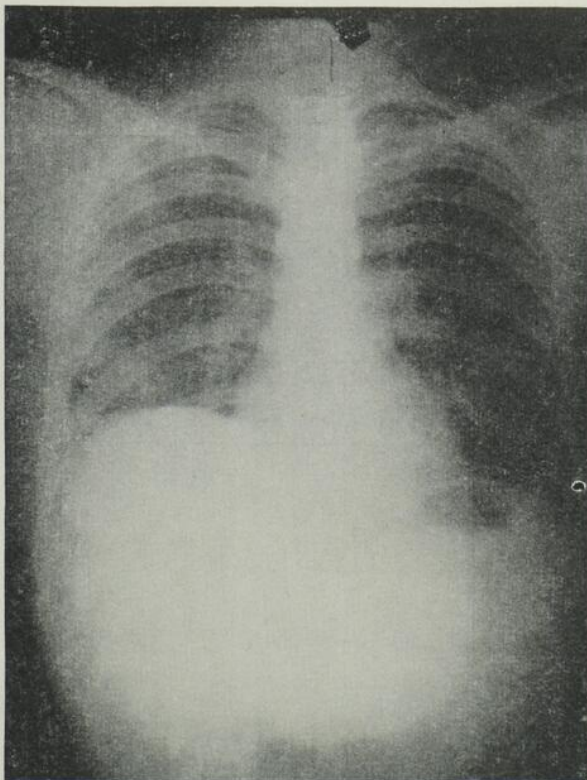


Figure 1. — Hémidiaphragme droit surélevé.

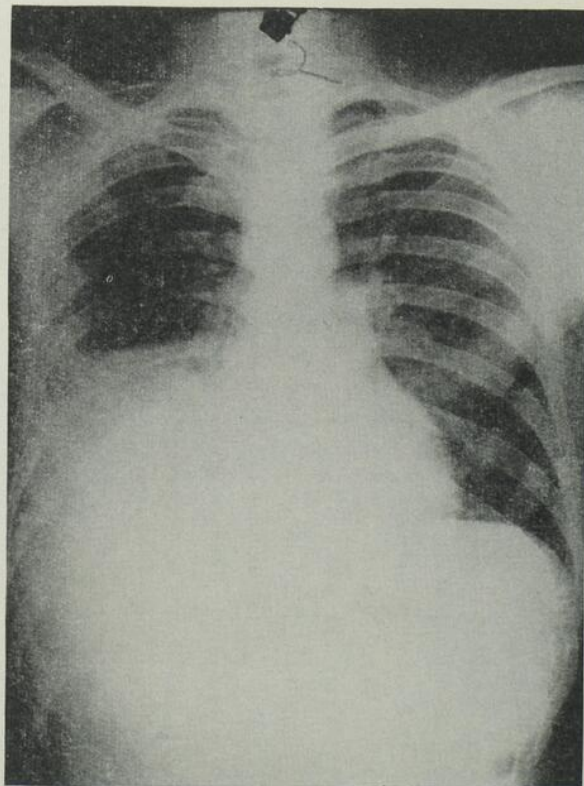


Figure 2. — Densité uniforme de la base droite.

Six radiographies sont prises du 12 janvier au 17 avril 1953. Elles révèlent, le 3 février, une densité uniforme de la base droite remontant à trois travers de doigts au dessus du dôme du diaphragme (figure 2). Le 23 février, une image d'abcès apparaît à la base droite (figure 3). On constate une régression graduelle sur les radiographies subséquentes (figure 4).

La courbe de la température indique une amélioration du 26 au 30 janvier 1953 ; puis nouveau clocher avec un maximum à 103 degrés, le 6 février ; et enfin retour à la normale le 11 février.

L'examen du thorax, au moment de la recrudescence de la maladie, permet l'auscultation de râles crépitants à la base droite. On note de plus, à ce moment, une augmentation marquée de la toux et des expectorations. Cependant la flore microbienne des expectorations, le 3 février, ne donne que du staphylocoque non hémolytique et du *Neisseria catarhalis*, après culture sur milieux ordinaires et spéciaux.

L'évolution ultérieure de la maladie marque une régression graduelle de tous les symptômes et une amélioration de l'état général.

Le patient quitte l'institution le 8 mars 1953, amélioré.

Revu subséquentement (2/11/53), il est parfaitement rétabli : état général excellent, radiographie nettoyée.

RÉSUMÉ

Un homme de 31 ans, après environ un mois de maladie, est référé pour une tuberculose pleuro-pulmonaire. Il s'agit d'un patient souffrant de typhoïde dont le diagnostic est rendu difficile par une bronchite concomitante et un gros foie.

L'évolution subséquente de la maladie se caractérise :

- 1° par la constitution franche d'un abcès pulmonaire à la base droite ;
- 2° par l'installation d'une anémie hypochrome ;
- 3° par une leucopénie (4,400 leucocytes).

Toutes les manifestations générales et fonctionnelles de la maladie régressèrent par le traitement approprié, principalement par l'action de la chloromycétine.

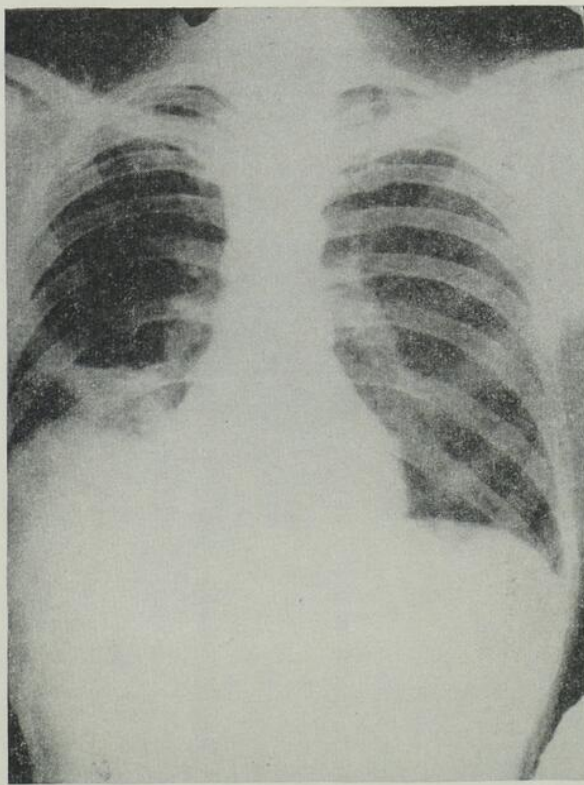


Figure 3. — Image d'abcès à la base droite.

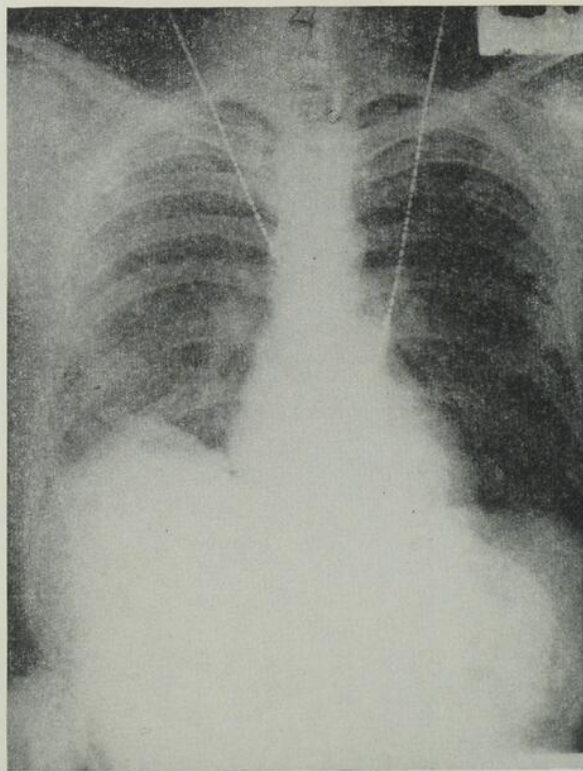


Figure 4. — Régression de l'image pathologique.

DISCUSSION

Il s'agit d'un patient qui fit une typhoïde non traitée de façon appropriée et vu par un médecin à un moment où il présentait ce que l'on pourrait appeler une « broncho-typhoïde ». Le foie est augmenté de volume, ce qui explique la matité décelée à la base droite (signe de Lesueur).

A l'admission du patient, le diagnostic de typhoïde fut posé, puis confirmé par le laboratoire provincial. L'évolution clinique de la maladie nous permet de classer celle-ci comme une forme prolongée (plus de 60 jours), et compliquée d'une atteinte pulmonaire (abcès de la base pulmonaire droite).

Après une amélioration temporaire de l'état du patient et une descente de la température en lysis sous l'effet de la médication, une recrudescence de la maladie, malgré cette même médication, et une nouvelle ascension thermique furent enregistrées. Elles coïncidèrent avec l'apparition de l'image radiologique anormale de la base pulmonaire droite. Cette manifestation évolua d'abord vers l'abcédation, puis vers la régression en même temps qu'on enregistra une défervescence avec retour de la température à la normale.

La formule sanguine révéla une anémie hypochrome et une leucopénie. Elle ne s'améliora que très peu sous l'effet des transfusions. Son retour à la normale se fit graduellement, sous l'effet de la médication hématopoïétique peut-être, mais surtout par la guérison du patient et l'amélioration de son état général.

Nous avons donc eu ici à traiter une typhoïde au moment où elle se compliquait d'un abcès pulmonaire. Toutes ces manifestations régressèrent à peu près totalement sous l'effet de la médication.

SUMMARY

A man, 31 years old, after a month of sickness, is transferred for a pleuro-pulmonary tuberculosis. This is the case of a patient suffering from the salmonelles infection (the typhoidal group : *B. typhosus* Ort H, *B. paratyphosus* H, *B. S. schott.* H), of which the diagnosis is obscured by a symptomatic bronchitis and a distended liver.

The subsequent evolution of the condition is characterized :

1. by the development of a pulmonary abscess ;
2. by an hypochromic anæmia and a leucopenia.

All the general and functional symptoms disappeared after an appropriate treatment, especially after the use of Chloromycetin.

BIBLIOGRAPHIE

1. BEZANÇON, F., *et al.*, Pathologie médicale, tome I, *Masson et Cie* Paris.
 2. BORDET, Jules, Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses, *Masson et Cie*, Paris.
 3. *Chloromycetin*, revue publiée par Parke, Davis et Co., Walkerville, Ont.
 4. DIBLE et DAVIE, Pathology, *Grune and Straton*, N.-Y.
 5. FIESSINGER, N., *et al.*, Les diagnostics biologiques, *Maloine*, Paris.
 6. FIRKET, Jean, Notions d'anatomo-pathologie humaine, *Masson et Cie*, Paris.
 7. Formulaire Astier, Les Éditions du monde médical, Paris.
 8. Prophylaxie des maladies contagieuses, ministère de la Santé nationale et du bien-être social, Ottawa.
 9. SAVY, Paul, Traité de thérapeutique clinique, tome III, *Masson et Cie*, Paris.
 10. SÉGARD, M., *Consultaire*, *Maloine*, Paris.
 11. TRABAUD, Le guide clinique du médecin praticien, tome I, « Les Fièvres », *Vigot Frères*, Paris.
 12. WEIL, P.-Émile, L'hématologie clinique et laboratoire, *Masson et Cie*, Paris.
-

TRAITEMENT EMPIRIQUE DE LA POLIOMYÉLITE PAR LA SATURATION A L'ÉTHER *

par

Willie RAYMOND

Ce rapport présente les résultats d'observations et d'expériences cliniques intéressantes faites en avril, mai, juin et juillet 1953 lors d'une épidémie de poliomyélite qui sévit dans le territoire du Yukon, plus précisément dans la région de White Horse.

Au début de l'épidémie, deux patients présentèrent un syndrome abdominal suffisamment aigu pour justifier une intervention chirurgicale. Soupçonnés d'infection à virus, ils furent anesthésiés à l'éther.

L'état de ces deux malades s'améliora de façon remarquable et rapide à la suite de l'intervention. Les deux patients devinrent asymptomatiques tôt après et l'évolution de la maladie subit un arrêt. Le diagnostic définitif fut celui de poliomyélite. Aucun processus pathologique abdominal ne fut décelé à l'intervention.

Par conséquent, impressionné par la régression rapide des symptômes, j'attribuai l'arrêt de la maladie à l'influence de l'éther et je décidai d'expérimenter en employant la saturation à l'éther chez d'autres patients.

La posologie de l'éther, administré par voie rectale, fut calculée d'après la pesanteur totale du patient soit trois quarts de c.c. d'éther par livre et la moitié de cette dose d'huile d'olive. Ainsi, un malade pesant

* Travail présenté devant la Société d'anesthésie et de réanimation de l'Hôtel-Dieu de Québec, le 7 janvier 1954.

100 livres, recevait le total de 75 c.c. d'éther et environ 40 c.c. d'huile d'olive administrés lentement en deux doses à dix minutes d'intervalle.

Les patients ne reçurent aucun lavement évacuant avant l'injection de l'éther afin de prévenir la colite.

Plus de quarante-trois cas de poliomyélite furent ainsi traités avec succès à l'hôpital militaire et à l'Hôpital Général de White Horse.

Chez tous les cas éthérisés, il y eut arrêt de l'évolution de la maladie, sans récédive.

Les vomissements, céphalées, frissons, tremblements, clonus, douleurs, raideurs de la colonne disparurent dans tous les cas présentant ces symptômes.

La température devint normale après quelques heures chez la majorité des malades. Chez les autres, la température redevint normale dans les 48 heures, présentant cependant une chute immédiate et prononcée, et nous n'avons observé aucune paralysie subséquente.

Chez les malades traités au début de la période aiguë, aucune paralysie ne survint.

Chez les malades présentant déjà une paralysie ascendante, aucune amélioration de la paralysie existante ne suivit ; cependant aucun développement de la paralysie ne se produisit après l'administration d'éther et l'on nota des muscles plus souples et moins douloureux aux membres déjà paralysés avant le traitement.

Voici un résumé des quinze premières observations non sélectionnées.

Première observation :

Sergent Mc., 26 ans. A l'admission, paralysie ascendante rapide des deux membres inférieurs et de la vessie, associée à un syndrome abdominal aigu. Il fut notre premier patient atteint de poliomyélite. Un diagnostic provisoire de poliomyélite fut fait. Cependant, à cause de la gravité de son syndrome abdominal, le sujet ayant présenté des troubles abdominaux dans le passé, une laparotomie fut pratiquée sous anesthésie à l'éther. Les vomissements cessèrent immédiatement après l'intervention. La température devint normale et aucun développement de la paralysie ne survint. Le liquide céphalo-rachidien fut cependant négatif ainsi que le rapport anatomo-pathologique de l'appendice. Six

semaines après, la vessie fonctionnait normalement mais les deux membres inférieurs demeurèrent paralysés.

Deuxième observation :

Y., un garçonnet de 2 ans. Diagnostic à l'admission : infection à virus possible. Pas de signes de paralysie. Présence accentuée de méningisme, forte raideur de la colonne vertébrale surtout marquée à la nuque. Température, 103°. Prédominance d'un syndrome abdominal sévère : abdomen rigide, vomissements abondants, déshydratation, formule leucocytaire de 27,000. Il fut alors décidé de procéder à une laparotomie même en présence d'une infection à virus possible. Encore, l'anesthésie fut faite à l'éther. Disparition de tous les symptômes quelques heures après l'opération. La température devint normale dans les 12 heures qui suivirent. La formule leucocytaire tomba à 16,000. Cet enfant n'a pas paralysé et il est très bien. Rapport anatomo-pathologique de l'appendice, négatif. Diagnostic définitif de poliomyélite.

Troisième observation :

Sergent M., 26 ans. A l'admission, colonne rigide surtout à la région cervicale, spasmes aux bras et aux jambes, agitation, nausées. Augmentation rapide de l'intensité des symptômes. Apparition de tremblements et incoordination. La présence de ces symptômes analogues à ceux d'une récente accouchée décédée de forme bulbaire durant la nuit même m'incita à expérimenter en administrant à ce patient 120 cc. d'éther par voie rectale. Quelques heures après, tous les symptômes disparurent. Il demeura asymptomatique. Liquide céphalo-rachidien positif à la poliomyélite.

Quatrième observation :

R., un garçonnet de 4 ans et demi. Température 102°. Faiblesse généralisée, agitation, méningisme, réflexes lents des membres inférieurs. Pas de réflexes aux biceps. La saturation à l'éther fut effectuée à 9 h. du matin et à 2 h. du soir : affaissement des symptômes, température normale, cessation des vomissements. Le sujet devint calme et affamé. Aucune paralysie. Asymptomatique par la suite. Il est intéressant de

noter que sa sœur, âgée de 6 ans, qui présentait des symptômes moins sévères et qui ne fut pas éthérisée développa une paralysie faciale gauche définitive.

Cinquième observation :

C., garçon de 6 ans. A l'admission : raideur et douleur à la nuque et à la colonne vertébrale. Incapable de marcher sans aide et de se tenir debout seul. Nausées, vomissements abondants, température à 100°. Absence du réflexe rotulien droit, lenteur à gauche. Paralysie des muscles extenseurs des deux membres inférieurs. Difficulté à uriner. La saturation à l'éther lui fut donnée. La température devint normale et le demeura durant les cinq jours suivants, puis s'éleva un peu et l'enfant fit de la varicelle. Aucun développement de la paralysie depuis la saturation à l'éther.

Sixième observation :

J., garçonnet de six ans. Température de 104°, pâleur péri-orale et nausées constatées pendant les deux jours précédant son admission. Admis avec une température de 101.4°, une rigidité de la colonne, surtout cervicale. Réflexes rotuliens hyperactifs. Clonus au membre inférieur gauche. Éthérisation. Chute immédiate de la température à la normale, puis clocher à 100.3° pendant quelques heures et retour définitif à la normale. Asymptomatique depuis.

Septième observation :

B., fillette de quatre ans. A l'admission, température 103.4°, vomissements, absence de réflexe rotulien gauche, lent à droite, colonne vertébrale douloureuse, surtout à la région cervicale. L'éther fut administré immédiatement et la température devint normale et l'enfant est asymptotique depuis.

Huitième observation :

McK., fillette de 7 ans. Admise le 3 juin 1953. Température 103°, présence de symptômes légers, raideur de la nuque. Réflexes légèrement

hyperactifs. État stationnaire jusqu'au 7 juin 1953. L'éther ne fut pas administré à l'admission. Le 7 juin 1953, aggravation soudaine de son état. Une paralysie ascendante rapide se manifesta, envahissant tout le membre inférieur gauche, le quadriceps droit et les muscles intercostaux. Dyspnéique. Vomissements abondants. Il fut décidé de lui administrer de l'éther dans l'espoir que ceci enrayerait le progrès de la paralysie assez tôt pour éviter de placer la malade dans le poumon d'acier. Ici encore, les résultats furent remarquables. Arrêt de la paralysie et l'enfant put se dispenser du poumon d'acier. La température devint normale et l'état de la patiente s'est amélioré depuis. Liquide céphalo-rachidien positif à la poliomyélite.

Neuvième observation :

T., un garçonnet de 6 ans. Malade depuis deux jours. A l'admission, température de 100.2°, le lendemain à 103.3°. Absence de raideur à la nuque. Apparence normale des réflexes. État stationnaire durant trois jours. Il fut alors décidé de lui donner de l'éther et la température devint normale. Pendant la convalescence, l'on nota une légère paralysie de la joue gauche, laquelle a disparu depuis.

Dixième observation :

F., garçonnet de 2 ans et demi. Fébrile à domicile pendant cinq jours. A l'admission, claudication à gauche et incoordination des pieds. Température normale cependant. État stationnaire pendant trois jours, puis légère élévation de la température et apparition de raideur à la nuque. L'éther fut alors administré. La température devint normale et l'état s'est amélioré depuis.

Onzième observation :

Cpl. R., 22 ans. Infirmier à l'hôpital et contact de polio. A l'admission, malaise général, fatigue, faiblesse du bras droit. Réflexes apparemment normaux. L'éther fut administré immédiatement. La température s'éleva à 102° pendant quelques heures le lendemain et retourna rapidement à la normale. Asymptomatique depuis.

Douzième observation :

Soldat P., 19 ans. A l'admission, céphalée, vomissements, douleurs au dos. La température est normale. Extraction dentaire récente et infirmier de service dans la salle des contagieux. Reçut l'éther immédiatement. Asymptomatique depuis.

Treizième observation :

Loc., A. 21 ans. Raideur de la nuque depuis trois jours. A l'admission, faiblesse de la jambe droite et réflexes rotuliens lents. Température 100°. Éthérisé immédiatement. La température devint normale tôt après. Asymptomatique depuis.

Quatorzième observation :

Bébé M., 8 mois. Contact direct de polio. A l'admission, convulsions, température 104.3°, raideur de la colonne surtout à la région cervicale. Diagnostic de poliomyélite confirmé en consultation. Éthérisé immédiatement à l'admission. Retour rapide de la température à la normale. Une légère raideur de la nuque persista. Asymptomatique par ailleurs.

Quinzième observation :

Madame S., 24 ans. Accouchée depuis 10 jours. A l'admission, température à 105°, raideur de la colonne, réflexes lents, douleurs accentuées à la région lombaire. Troubles locomoteurs. Éthérisée immédiatement. Retour progressif de la température à la normale. Asymptomatique depuis.

* * *

Nous croyons que ces constatations cliniques représentent plus qu'une simple coïncidence et il est possible que l'éther ait une action inactivante sur le virus ou que l'éther produise une perturbation dans le métabolisme de la cellule nerveuse, augmentant ainsi sa résistance.

Les résultats obtenus sont suffisamment concluants pour justifier de plus amples études de clinique et de laboratoire, et non seulement au sujet de la poliomyélite mais aussi de l'ensemble des virus.

L'ASPECT RHUMATOLOGIQUE DU MYÉLOME MULTIPLE *

par

Edmond PAQUET

*Assistant étranger dans le Service de rhumatologie
du professeur agrégé de Sèze, à l'Hôpital Lariboisière, Paris*

L'étude de douze observations de myélome multiple recueillies dans le Service du professeur agrégé de Sèze nous a permis de dégager, dans son ensemble, l'aspect rhumatologique de cette affection. On entend ainsi l'aspect sous lequel le myélome multiple se présente ordinairement dans une clinique de rhumatologie. Il convient de souligner, à l'occasion de ce travail, la fréquence de plus en plus grande des formes rhumatologiques du myélome. C'est pourquoi il a paru intéressant de faire l'analyse de ces documents cliniques, afin de pouvoir établir la hiérarchie des symptômes de la maladie telle qu'on l'observe dans un Service de rhumatologie.

Le myélome multiple, encore connu sous le nom de maladie de Kahler, est caractérisé par le développement aux dépens d'éléments hématopoïétiques de la moelle osseuse, de nombreuses tumeurs semblant apparaître simultanément, sans qu'on puisse reconnaître à l'une d'entre elles la qualité du foyer principal. Il s'agit d'une maladie de système distincte, en particulier par son mode évolutif, de certains myélomes localisés. La lignée médullaire touchée est pratiquement toujours la

* Reçu pour publication le 7 décembre 1953.

série plasmocytaire et, de ce fait, on peut éliminer les tumeurs développées au niveau de la trame médullaire et décrites sous le nom de réticulo-sarcomes ou de réticulo-endothéliomes.

Jusqu'en 1920, les observations de myélome multiple sont rares. Par la suite, on pose le diagnostic de plus en plus facilement, grâce à la meilleure connaissance du tableau clinique, aux progrès de la radiologie qui a permis de préciser l'origine de syndromes osseux naguère mal étiquetés et, enfin et surtout, grâce à l'utilisation de plus en plus courante de la ponction de la moelle osseuse.

Les données radiologiques permettent de distinguer trois phases historiques dans l'évolution du myélome multiple. Une première phase au cours de laquelle on devait s'y orienter en présence d'images polykystiques des os et particulièrement du crâne.

En 1938, Weissenbach et Lièvre marquaient une seconde phase en décrivant une nouvelle forme radiologique : la myéломatoïse décalcifiante diffuse, à laquelle il faut penser devant un syndrome de décalcification osseuse étendue et douloureuse s'accompagnant d'un syndrome hématologique et, à plus forte raison, lorsqu'il existe un tableau rénal.

Enfin, une troisième phase où l'on doit considérer aujourd'hui la possibilité d'un myélome multiple devant toute altération osseuse localisée ou non, n'ayant pas fait sa preuve et qui, au surplus, se traduit cliniquement soit par des douleurs vertébrales, radiculalgie tenace évoquant l'existence d'une compression radiculaire, sciatalgie rebelle ou d'allure néoplasique, lumbago, crurite, douleurs articulaires isolées, pour ne citer que les états les plus fréquemment rencontrés.

Évoluant toujours selon un mode malin, à la frontière des états cancéreux et des leucoses, la maladie de Kahler n'apparaît pas comme une néoplasie banale car, dans sa symptomatologie entrent des troubles humoraux dont l'existence constitue un élément fondamental du diagnostic. La thérapeutique, quoiqu'elle puisse apporter parfois des rémissions, reste encore malheureusement impuissante.

On sait maintenant que cette affection peut évoluer sans prendre l'aspect classique et souvent même sans présenter les signes que l'on croyait autrefois pathognomoniques, comme la protéinurie thermosoluble de Bence-Jones.

Le polymorphisme des manifestations cliniques de la maladie rend parfois le diagnostic très complexe. Il existe des cas où il n'évoque nullement une affection du système hématopoïétique.

La forme complète n'étant pas fréquente et les difficultés pouvant par ailleurs surgir avec l'existence de tableaux atypiques ou même monosymptomatiques, on risque de faire errer le diagnostic pendant longtemps ou de ne le poser que tardivement si l'on attend la constitution du syndrome classique.

L'étiologie est aussi imprécise que celle du cancer et des leucoses. Il s'agit d'une maladie de l'âge mûr, survenant classiquement entre quarante et soixante ans. Dans l'ensemble de nos douze observations, nous avons noté une moyenne d'âge de 61.6 s'étendant de 35 à 73 ans. Il faut souligner de plus qu'on ne voit presque jamais la maladie après 75 ans.

On a dit qu'elle était surtout fréquente chez l'homme. Dans notre série, nous avons trouvé une fréquence de deux pour un pour le sexe féminin, soit huit femmes pour quatre hommes.

La fréquence exacte de l'affection ne peut être appréciée que difficilement. Il faut toutefois remarquer qu'elle est nettement plus grande qu'il n'est admis classiquement.

Le rôle du traumatisme est discuté à propos de plusieurs observations. Certains auteurs, tels Gechickter et Copeland, l'observent dans vingt pour cent des cas, quoiqu'ils lui dénie toute valeur causale. Sans vouloir exclure systématiquement ce facteur, il faut bien admettre qu'il n'est en réalité et dans la majorité des cas qu'un élément révélateur. Pour pouvoir évoquer un rôle déterminant au traumatisme, il faudrait qu'il survienne sur une région antérieurement saine et que l'intervalle entre le trauma et l'apparition des signes de myélome ne soit pas trop long. Cette éventualité ne peut se présenter que très rarement. Dans les antécédents de nos malades, nous n'avons jamais retrouvé ce facteur.

Cliniquement, la maladie peut débiter très brutalement. Ce caractère fut noté dans plus la moitié de nos cas (7). Premier signe de début, la douleur est apparue le plus souvent à la suite d'un effort brusque, habituel ou non, quelquefois tout simplement au lever et, dans une de

nos observations, après un refroidissement. Nos malades consultaient surtout pour des lombalgies avec parfois d'autres localisations moins fréquentes : clavicules, côtes, trajet du sciatique, région cervicale.

Le début est de temps en temps moins bien précisé, l'affection évoluant plusieurs mois au milieu de quelques troubles généraux et d'algies diffuses. Dans le tableau typique du myélome, les douleurs constituent un des éléments essentiels. Leur absence complète est un fait rare. Il faut certes reconnaître l'existence de formes indolores, mais, dans la règle, les algies restent un symptôme constant. Elles peuvent manquer au début mais surviennent presque toujours en cours d'évolution. Dans notre série, elles sont révélatrices, puisque tous nos malades sont venus consulter parce qu'ils souffraient. Elles sont de siège et d'intensité variables. Quelquefois vagues, mais parfois exécrables, elles ne sont pas toujours, au début, rattachées à leur cause exacte. Souvent, les malades sont suivis plusieurs mois avec le diagnostic de rhumatisme chronique, de lumbago.

D'après Moore, les douleurs seraient causées par des fractures trabéculaires, intra-osseuses, minuscules et multiples. Elles siègent par ordre de fréquence et plus ou moins nettement localisées à la colonne lombo-sacrée ou dorsale, au niveau des côtes, du sternum, des clavicules, des omoplates, plus rarement à la région cervicale.

Parfois, il s'agit d'une sciatalgie ou d'une algie crurale qui ne font pas leur preuve. Les costalgies de l'hémithorax gauche peuvent simuler dans certains cas des crises d'angor. Les douleurs sont par contre moins fréquentes aux membres.

Enfin, elles peuvent siéger au niveau des articulations, s'accompagnant d'une limitation des mouvements et sont parfois assez intenses pour réaliser des formes articulaires que nous décrirons plus loin. Dans une de nos observations, nous avons noté en cours d'évolution une atteinte des articulations coxo-fémorales.

La douleur présente certains caractères sur lesquels il est important d'insister. Le plus souvent elle est continue, persistante, plus ou moins favorablement influencée par le repos, ne cédant habituellement pas aux traitements antialgiques. C'est pourquoi elle entraîne assez rapidement une impotence fonctionnelle de nature à gêner la marche et à rendre

l'orthostatisme pénible, obligeant donc le malade à abandonner son métier et par la suite à s'aliter.

L'insomnie apparaît tôt ou tard. Dans certains cas, l'envahissement sterno-costal produira une dyspnée en empêchant la respiration profonde et en gênant l'expansion thoracique. Il arrive aussi que les douleurs soient exacerbées par des efforts : toux, éternuement ou le moindre mouvement. Elles peuvent parfois se présenter sous formes de crises aiguës entraînant une impotence absolue et qui disparaîtront dans un temps variable en laissant subsister après elles un fond douloureux chronique.

Un fait important à souligner, c'est l'intensité habituelle des douleurs. Dans les cas les plus typiques, ce sont des douleurs osseuses, ostéocopes, profondes, sourdes et diffuses qui prédominent le plus souvent mais non obligatoirement à l'endroit où se voient les lésions radiologiques les plus nettes.

La description qu'en donnent les malades est variable mais ils insistent fréquemment sur des sensations d'éclatement, de broiement ou de déchirement. Dans l'ensemble, l'irradiation est la règle et elle se fait soit dans le bas-ventre, les régions inguinales, la ceinture pelvienne, les flancs, soit à d'autres segments de la colonne ou aux membres.

Quant à l'évolution, elle est marquée par des reprises ou des rémissions, diminution des douleurs parfois en rapport avec le traitement, augmentation sans cause connue, nouvelle localisation douloureuse. Les douleurs peuvent se modifier, devenant de plus en plus précises, s'exacerbant en paroxysmes ou s'atténuant au terme de l'évolution.

Enfin, l'examen est souvent rendu difficile sinon impossible par l'importance des douleurs et par l'impotence qui s'ensuit. Cette impotence est parfois responsable d'une amyotrophie plus ou moins marquée. La palpation et la pression d'un segment vertébral atteint provoque une accentuation de la douleur pouvant diffuser dans la colonne et déterminer une contracture des muscles paravertébraux. La mobilisation de la colonne, lorsqu'elle est possible, est généralement douloureuse. On retrouve souvent une sensibilité des apophyses épineuses ou des crêtes iliaques. Enfin, tout autre os peut être sensible à la palpation et à la pression et, en particulier, le sternum.

Les fractures spontanées seraient fréquentes au cours de l'évolution du myélome multiple. Certains auteurs vont même jusqu'à affirmer que la maladie de Kahler serait l'affection néoplasique du squelette en produisant le plus souvent : ce qui paraît exagéré. Dans les antécédents de nos malades, nous n'avons retrouvé qu'une seule fois cet accident. Il s'agissait de fractures de l'avant-bras, apparues à deux reprises à une année d'intervalle et dont on ne précise d'ailleurs pas le caractère de spontanéité, alors que le diagnostic de myélome ne fut posé que trois ans plus tard. Celles que l'on découvre soit à l'occasion d'une radiographie ou encore à l'autopsie sont cependant plus fréquentes. Il est à remarquer en outre que ce sont souvent les côtes ou les apophyses épineuses qui se fracturent spontanément, le malade ne pouvant les signaler comme telles parce que la douleur se mêle dans le tableau de ses algies habituelles.

D'autres signes osseux peuvent être constatés. Les déformations vertébrales sont souvent associées au syndrome douloureux de la maladie : cyphose, cypho-scoliose, déformations thoraciques qui sont mises sur le compte du tassement rachidien, conséquence de fractures vertébrales ou costales. Les déformations siègent le plus souvent au niveau du rachis, ne se rencontrant par contre presque jamais sur les os longs. Dans quatre de nos observations, nous avons noté des déformations rachidiennes du type scoliose ou cypho-scoliose dorso-lombaire.

Dans une autre, nous avons trouvé une marche d'escalier traduisant une spondyloptose de L4 et de L5, s'accompagnant au surplus d'une sacralisation de L5. Il semble que le listhésis de L4 et de L5 ait été causé par des lésions myélomateuses ayant produit une lyse isthmique ou articulaire.

On a beaucoup insisté sur la fréquence des tumeurs osseuses et on en a exagéré l'importance d'autant que les examens ne les décèlent que rarement. Elles apparaissent surtout au niveau de la clavicule, du crâne ou du sternum, leur volume étant très variable. Elles sont sensibles à la pression, aux mouvements et sont parfois extrêmement douloureuses. Cette fréquence serait approximativement de l'ordre de dix pour cent. Dans un de nos cas, nous avons pu noter l'existence d'une tuméfaction associée à une ostéite chronique.

L'atteinte de l'état général se rencontre tôt ou tard au cours de l'évolution du myélome multiple. Il faut toutefois insister sur le fait que, pendant assez longtemps après le début réel, l'état général peut être parfaitement conservé, le malade maintenant une activité professionnelle normale et refusant toute hospitalisation et même tout traitement. Dans la majorité de nos cas, nous avons retrouvé, plus ou moins marqués, les signes de cette atteinte : amaigrissement, asthénie, pâleur, anorexie parfois.

Les autres systèmes ont été éventuellement et plus ou moins touchés : le système nerveux et l'appareil pulmonaire en particulier.

L'atteinte directe du système nerveux s'est manifestée dans deux cas, par une simple altération des réflexes achilléens, sans autre signe à l'examen neurologique. Les manifestations nerveuses de la maladie de Kahler étant donné la prédilection de l'affection pour la colonne vertébrale, sont assez fréquentes. Si, le plus souvent, malgré des déformations radiologiques importantes, la maladie vertébrale n'entraîne aucun signe de compression, parfois elle peut être la cause de troubles nerveux importants. Les formes s'accompagnant d'atteinte neurologique seraient fréquentes. Il s'agit très souvent de paraplégie en rapport avec la compression d'une tumeur myéломateuse ou avec un effondrement vertébral.

Dans cinq de nos dossiers, nous avons relevé des épisodes pulmonaires fébriles d'allure infectieuse. Vu leur fréquence, nous avons tenu à les souligner. La dysglobulinémie caractéristique de la maladie entraîne vraisemblablement des perturbations dans la synthèse des anticorps : ce qui expliquerait la particulière sensibilité aux infections chez les myéломateux. Le rhumatologue pourra être intéressé par l'existence de formes articulaires avec gonflement des articulations, limitation des mouvements, touchant électivement les grosses articulations. Il arrive en effet que le myélome multiple se manifeste par un tableau articulaire occupant le premier plan de la clinique. De tels faits sont assez rares. On risque de méconnaître ces formes, si l'on n'a pas soin de recourir à une étude radiologique complète ainsi qu'au myélogramme. Cliniquement, on peut les classer en trois groupes :

1° Mono- ou oligo-arthrite inflammatoire généralement localisée aux grosses articulations ;

- 2° Tableau de la polyarthrite chronique évolutive ;
- 3° Tableau d'une arthrose.

Cette dernière éventualité est moins rare que les précédentes à tel point qu'il arrive que des malades porteurs de myélome multiple soient considérés parfois pendant longtemps comme atteints d'arthrose de la colonne, de la hanche, de l'épaule, sous le prétexte qu'ils se plaignent d'algies localisées évoluant par poussées et rémissions comme dans les arthroses. Ce diagnostic est porté d'autant plus volontiers qu'au début, l'état général est ordinairement conservé, ce qui est de nature à ne pas éveiller de doutes, l'examen viscéral est négatif et les radiographies montrent souvent une ostéophytose. C'est pourquoi, le diagnostic exact de ces manifestations articulaires, vu leur rareté, est fort difficile et oriente plutôt vers des affections plus fréquentes. La confusion est d'autant plus facile que les signes cliniques du myélome peuvent rester frustes pendant une longue période de l'évolution et que seules des explorations spéciales apportent une certitude. Ravault et ses collaborateurs qui ont bien étudié ces arthropathies myélomateuses admettent que leur pathogénie est mal connue. Si certaines d'entre elles n'ont aucun rapport avec l'affection en cause et ont la valeur de simples coïncidences, la plupart doivent être regardées soit comme des réactions articulaires de voisinage, soit comme le témoin d'une infiltration amyloïde des articulations dont la genèse pourrait être naturellement rattachée aux modifications humorales propres à la maladie de Kahler. L'hypothèse d'une telle infiltration mérite d'être considérée, car elle s'appuie sur de nombreux contrôles anatomiques. Plusieurs auteurs en effet ont noté l'existence de dépôts amyloïdes importants dans les tissus articulaires et péri-articulaires de malades atteints de myélome. Cette amylose articulaire est très particulière dans ses localisations : elle se dépose dans les muscles et les jointures mais ne surcharge pas ou peu le foie, la rate, les reins qui sont frappés électivement dans la dégénérescence amyloïde classique. Ces dépôts sont parfois assez importants pour former presque de véritables tumeurs intra- ou para-articulaires.

Devant un tableau clinique franc ou suspect de myélome, les examens radiologique, hématologique et biologique apportent au diagnostic des éléments d'une plus grande certitude. L'examen radiologique montre

typiquement des images lacunaires et décalcifiantes au sein du système osseux. Il importe dès maintenant d'insister sur la nécessité de radiographier le squelette entier pour faire un diagnostic de myélome. Il existe par exemple des formes très douloureuses et très évolutives dans lesquelles on ne trouvera pendant longtemps que des images discrètes et très localisées.

On verra radiologiquement des lésions myélomateuses dans les segments osseux riches en tissu hématopoïétique très actif. C'est pourquoi, le tissu spongieux du crâne, des côtes, du rachis et moins souvent des épiphyses proximales des os longs est électivement touché.

Les géodes sont arrondies, plus qu'ovales, de taille variable mais toujours moyenne, bien limitées, à l'emporte-pièce, séparées les unes des autres par des zones apparemment saines, ne présentant ni réaction au niveau du périoste sauf ultérieurement où il peut être dépassé, ni images de condensation. Le point de départ du processus est centro-médullaire et ce n'est qu'au bout d'un certain temps que la géode s'étendant, fait encoche sur la corticale. Les lacunes peuvent être peu nombreuses ou, au contraire, tellement diffuses qu'elles ne laissent aucun parenchyme sain. A ces images classiques multilacunaires est pratiquement toujours surajouté un processus de décalcification plus ou moins net et étendu. L'existence de ces images radiologiques associée au syndrome clinique est très significative. Les lésions lacunaires du crâne sont particulièrement fréquentes et évocatrices. Pour notre part, nous les avons retrouvées chez cinq de nos malades. A ce niveau, on peut voir aussi des images rappelant l'aspect de « mie de pain » et parfois celui de « peau de léopard ». Enfin, dans une observation, le crâne présentait un aspect pagétoïde. Au niveau des côtes, les lésions gonflent souvent l'os faisant ainsi par la suite éclater la corticale. Le rachis est fréquemment atteint mais il faut remarquer que le processus lacunaire peut être masqué par les fractures et les déformations qu'il entraîne au niveau du corps vertébral. Ces déformations se présentent sous forme d'effondrement, glissement, tassement, encoches et même disparition complète d'un corps. Elles ne sont toutefois pas toujours aussi visibles et significatives, à tel point par exemple qu'il faut se méfier et être attentif au seul fait que le corps vertébral est plus élevé d'un côté que de l'autre.

Il faut dans ces cas se servir de tomographies centrées sur la vertèbre suspecte pour pouvoir apprécier l'existence ou non, l'étendue et les caractères d'une lésion qui n'auraient certes pas été aperçus sur une radiographie simple.

Nous avons retrouvé des déformations vertébrales plus ou moins importantes dans huit de nos observations : localisées dans cinq cas (dont trois fois à la colonne dorsale basse) et diffuses dans trois.

Il va sans dire que ce bouleversement de la structure vertébrale peut entraîner un pincement discal sus- ou sous-jacent à la lésion. Nous l'avons noté deux fois.

L'arthrose et l'ostéophytose vertébrales étaient associées au processus myélomateux chez quatre de nos malades : ce qui est attribuable sans doute à leur âge. Les os longs sont moins souvent touchés mais dans les cas typiques, on voit l'intérieur de l'os criblé de bulles claires, pathognomoniques du myélome. En plus des lésions pouvant siéger aux membres, le bassin parfois peut être touché lui aussi.

Quant aux grosses articulations elles-mêmes, l'examen radiologique demeure certes un élément important mais les données ici ont une valeur différente suivant les cas. Il lève tous les doutes s'il montre des lacunes typiques dans l'épiphyse contiguë à l'articulation suspecte, ce qui est une éventualité peu fréquente, car souvent les articulations malades ne présentent aucune altération osseuse et il peut n'exister de géodes que sur d'autres os cliniquement intacts.

Enfin, il est important de faire remarquer que cette affection peut être assez longtemps compatible avec une intégrité radiologique apparemment complète.

Il faut admettre de plus que l'examen radiologique même le plus complet ne fournit pas toujours la clef de l'énigme, rendant parfois le diagnostic très difficile sinon impossible. Il arrive en effet que ce mode d'examen se révèle tout à fait négatif. Malgré la multiplication des clichés (ceux du crâne et du rachis doivent être examinés avec un soin particulier), on ne découvre pas de lacunes. Bayrd et Heck, dans leur statistique ont constaté qu'il n'existait aucune anomalie osseuse radiologiquement visible dans douze pour cent de cas confirmés.

Seule, peut-être, se révèle une décalcification légère et diffuse qui peut passer pour paraphysiologique chez des personnes dépassant la cinquantaine. Cette constatation ne saurait permettre d'éliminer le diagnostic car il existe une forme, certainement plus fréquente qu'on ne le croyait, caractérisée par une décalcification importante sans existence de lacunes. C'est la myélomatose décalcifiante diffuse de Weissenbach et Lièvre dans laquelle l'affection ne se manifeste radiologiquement que par l'existence d'une ostéoporose diffuse s'accompagnant d'une structure réticulaire anormalement développée. Il faut toujours y penser devant un syndrome de décalcification douloureuse et diffuse coexistant avec une anémie et, à plus forte raison, lorsque viennent s'adjoindre par surcroît des signes de néphrite. Les corps vertébraux sont décalcifiés, anormalement clairs ce qui leur a fait donner le nom de « vertèbres en tulle », avec un liséré de condensation périphérique sur leurs contours et présentent sur les clichés de profil les aspects de lentilles biconcaves, de vertèbres de poissons, caractéristiques des grandes décalcifications vertébrales. On note une augmentation diffuse de la transparence du squelette. La décalcification s'étend au bassin où l'on remarque de plus une visibilité excessive des parties molles, mauvaise pour les articulations sacro-iliaques, l'absence générale de netteté donnant l'impression d'un mauvais cliché. Cette décalcification peut aussi se voir dans toute autre partie du squelette où elle se manifeste par un amincissement de la corticale avec disparition de l'image structurale de l'os.

Il n'y a pas de différence essentielle autrement que radiologique entre le myélome plasmocytaire et la myélomatose décalcifiante diffuse. Les signes cliniques et humoraux sont identiques dans les deux affections. Nous avons retrouvé la myélomatose décalcifiante diffuse chez quatre de nos malades soit le tiers de nos observations.

L'examen hématologique apporte également des éléments de base au diagnostic. C'est pourquoi, on doit l'exiger devant tout syndrome osseux dont on ne trouve pas l'étiologie. A lui seul cependant, le simple examen de la formule sanguine ne permet pas de poser le diagnostic. En effet, s'il est fréquent d'observer une anémie le plus souvent normochrome, des réactions variables de la formule blanche, parfois une légère diminution des éléments granuleux, on ne trouve par contre qu'except-

tionnellement une plasmocytose importante dans le sang. Quelques auteurs rapportent des observations avec dix pour cent de plasmocytes dans la formule sanguine, réalisant ainsi des formes de transition avec la leucose à plasmocytes. Dans nos observations, la plasmocytose sanguine n'a pas dépassé le taux normal de deux pour cent. Nous y avons retrouvé une formule anémique dans dix cas. Sur ce nombre, on compte quatre anémies hypochromes dont deux s'accompagnaient cliniquement de phénomènes hémorragiques, auxquels s'ajoutaient dans le dernier cas une hépatomégalie et une splénomégalie. Quant à la formule blanche, nous avons noté quatre leucopénies dont deux isolées, une autre associée à une neutropénie et éosinophilie importante (34 pour cent) et la dernière alternant avec une leucocytose. Enfin, une lymphocytose fut retrouvée dans trois cas.

Beaucoup plus importante se révèle l'étude histologique du myélogramme qui constitue généralement le pilier du diagnostic. Un seul résultat négatif ne suffit pas toujours pour écarter un diagnostic de myélome car les nodules myélomateux peuvent être distribués irrégulièrement, étant ainsi inaccessibles à la ponction. C'est pourquoi Bayrd et Heck insistent sur la nécessité de trois examens médullaires pour assurer ou infirmer le diagnostic. La ponction osseuse est d'abord et surtout pratiquée au niveau du sternum. Si ce dernier est l'un des os les plus fréquemment atteints, il peut toutefois rester indemne et, même s'il est touché, on peut perforer une zone encore normale. Dans ces cas, on peut pratiquer la ponction au niveau d'une crête iliaque. Enfin, on peut compléter cette étude histologique en recourant à la biopsie soit d'une apophyse épineuse, soit d'un os radiologiquement touché.

Il est admis que la majorité des myélomes sont plasmocytaires. Pour la plupart des auteurs, les cellules rencontrées sont des plasmocytes plus ou moins typiques mais nettement individualisés.

Dans les cas typiques, les colorations habituelles mettent en évidence la présence de grandes cellules dont l'aspect est plus ou moins celui du plasmocyte classique. Dans certains cas il s'agit de cellules qui en sont morphologiquement très proches. Dans d'autres, elles sont plus grandes et en rappellent très peu la morphologie. Enfin, les cellules rencontrées peuvent être encore plus atypiques : seuls des détails de structure

peuvent permettre à certains de les considérer comme appartenant à la série plasmocytaire. Il n'y a pas de concordance entre l'aspect cytologique et l'évolution clinique ; il est donc difficile de porter un pronostic sur le simple aspect d'une lame. Il convient enfin d'ajouter qu'une déminéralisation importante du squelette après quarante ans appelle une étude cytologique approfondie de la moelle osseuse.

Nous donnons dans le tableau I le résultat des ponctions pratiquées chez nos malades.

S'étant développée surtout depuis quelques années à la faveur des connaissances acquises sur la constitution et les méthodes de fractionnement des protéines (électrophorèse), l'étude humorale du myélome, par la constatation de certains stigmates sériques, est de nature à apporter une aide précieuse au diagnostic.

L'étude théorique des perturbations humorales est à l'ordre du jour, posant le problème de l'origine des protéines circulantes. La maladie de Kahler ne s'accompagne que de façon contingente de modifications des différents constituants minéraux du sérum. Calcémie, calciurie, phosphorémie minérale, phosphatasémies alcaline et acide, sont plus ou moins perturbées. Parfois, on peut noter une légère hyperphosphatasémie, une hypercalciurie de nature à expliquer certains accidents rénaux. Dans cinq de nos observations, nous avons noté une augmentation des phosphatases alcalines variant de 6 à 12 unités Bodansky, associée à deux reprises à celle des phosphatases acides. Dans un cas, la calciurie était nettement élevée et dans un autre la phosphorémie.

Il faut dire que dans la plupart des cas, l'intérêt de ces modifications apparaît très secondaire, comparé à celui du déséquilibre protidique qui constitue le stigmate humoral fondamental de la maladie et qui se manifeste avant tout par une dysprotéinose. Celle-ci est réalisée cliniquement par l'élimination urinaire de la protéine thermosoluble de Bence-Jones. La recherche de la thermosolubilité exigeant une technique parfaite, il arrive assez souvent que des protéinuries considérées d'abord comme banales étaient en réalité du type Bence-Jones.

Pratiquement non rencontré dans d'autres affections, il va de soi que l'existence d'un tel signe est un argument très sûr en faveur du diagnostic. Par contre, son absence ne signifie rien.

TABLEAU I

Observation n°	AGE	SEXE	PONCTION STERNALE	BIOPSIE : APOPHYSE ÉPINEUSE	PONCTION : AILE ILIAQUE	BIOPSIE D'UN NODULE
1	65	F	plasmocytes 10%	non révélatrice		
2	72	F	+	aspect typique		
3	55	H	+			
4	63	F	non pratiquée			
5	68	H	+			
6	60	F	plasmocytes en faible quantité		très nombreux plasmocytes	
7	73	F	non pratiquée			
8	56	F	21% → 70%			
9	35	H				nodule plasmocytaire extra-osseux ; ostéite chronique
10	37	H	non pratiquée	-		
11	69	F	+			
12	69	F	88%			

Quoiqu'on ait prétendu, comme Magnus-Lévy, que plus de soixante-dix pour cent des myélomateux présentaient ce signe classique, il est certain qu'on le rencontre beaucoup moins souvent. Dans sa série de vingt-deux cas, Delbarre ne l'a mis en évidence que dans trente-deux pour cent. Pour ce qui est de nos dossiers, nous ne l'avons rencontré que dans vingt-cinq pour cent des cas. Les auteurs américains lui accordent généralement une plus grande fréquence.

Il importe d'ajouter néanmoins que la protéinurie thermosoluble peut quelquefois être méconnue si l'on ne s'applique pas à en étudier minutieusement les propriétés ou parfois elle peut être intermittente, n'apparaissant qu'à certains moments de l'évolution ou fort tardivement. Enfin, et le fait est fréquent, elle peut être masquée par l'existence d'une albuminurie non thermosoluble qu'il faut savoir éliminer par certains procédés de laboratoire.

Si la protéinurie de Bence-Jones est peu fréquente, l'atteinte rénale, au contraire, l'est beaucoup plus, à tel point que la coexistence de syndromes rénal et osseux algique et décalcifiant suffit pour s'orienter vers la possibilité d'un myélome. On a déjà insisté sur la fréquence et le polymorphisme anatomo-clinique des formes rénales de cette affection. Qu'il nous suffise de souligner que sept de nos malades présentaient une albuminurie vraie. Le culot urinaire a montré soit des cylindres granuleux ou hyalins (dans trois cas) ; plus rarement des cristaux. L'azotémie était plus ou moins élevée. L'épreuve du P.S.P. était diminué dans deux cas.

Les différents auteurs sont tous d'accord pour admettre que, dans la règle, la perturbation fondamentale de la maladie de Kahler est représentée par une hyperprotidémie avec hyperglobulinémie, une diminution de la sérum-albumine et une inversion du rapport sérine/globuline. Si l'hyperglobulinémie est fréquemment rencontrée, on peut parfois avoir au cours du myélome, un taux normal, voire abaissé.

Pratiquement, on ne risque guère de se tromper en disant qu'une hyperglobulinémie importante traduit un processus myélomateux car il y a peu d'affections qui la réalisent avec autant d'intensité.

Dans le tableau II, nous détaillons les résultats des dosages des protides chez nos malades.

TABLEAU II

	VALEURS NORMALES	NOMBRE DE CAS ÉTUDIÉS	TAUX AUG- MENTÉ	TAUX NORMAL	TAUX DIMI- NUÉ
Protidémie totale	65-70 g/litre	11	9	2	..
Sérum-albuminémie	40-45 g/litre	10	3	2	5
Sérum-globulinémie	25-30 g/litre	10	8	..	2
Rapport sérine/globuline	1,7 - 2,5	10	2	1	7

L'intérêt est maintenant centré sur l'étude de l'électrophorèse différentielle des protéines sériques et urinaires (Bence-Jones). Elle permet de définir différentes fractions protéiniques selon leur charge électrique et leur mobilité dans un champ électrique déterminé.

Les résultats du fractionnement des protéines par un appareil à électrophorèse sont objectivés sur un diagramme où s'inscrivent des ondes ou accidents plus ou moins marqués, correspondant à chaque fraction. La hauteur et l'aire de chaque onde sont proportionnelles à la teneur du sérum en ses différentes protéines. Le protéinogramme sérique met en évidence cinq à sept accidents. L'accident correspondant au composant le plus mobile représente les albumines. Puis, s'inscrivent les globulines α , β , γ , avec leurs sous-fractions, enfin le fibrinogène. Que donne l'électrophorèse des sérums dans le myélome multiple? Elle a d'abord permis de confirmer que sa caractéristique fondamentale reste l'hyperglobulinémie. Celle-ci n'est pas globale mais porte sur une fraction isolée des globulines : très souvent γ , parfois β , exceptionnellement α . Dans la majorité des cas, on note une diminution d'amplitude et de surface de l'accident A (sérum-albumine).

L'intérêt de l'électrophorèse est certes très grand. Il ne faudrait pas toutefois surestimer les renseignements pratiques qu'elle peut fournir

au clinicien, car elle n'apporte pas toujours entière sécurité au diagnostic. Ainsi, dans la série des dix-sept myélomes de diagnostic certain dont Soulier a fait l'étude électrophorétique complète, le sérum n'a présenté que dix tracés caractéristiques avec un pic isolé de globuline : pic de γ -globuline dans trois cas ; pic de β -globuline ou intermédiaire entre γ et β dans sept cas. On note donc, dans sa statistique, une prédominance des β -myélomes, alors que dans la littérature les γ -myélomes sont plus fréquents. Dans cinq de ses cas, les tracés n'étaient nullement caractéristiques et dans deux autres ils étaient normaux. L'électrophorèse a été pratiquée chez deux de nos malades. Dans le premier cas, l'équilibre protéique était peu modifié et les tracés sans évoquer un myélome ne permettaient pas de l'exclure. Dans le deuxième, on remarquait une augmentation modérée des albumines et une onde très accentuée sur les γ -globulines. L'existence de ce déséquilibre protéidique si caractéristique du myélome fait en sorte que le clinicien peut, à l'aide de techniques très simples, rechercher un certain nombre de petits signes de retentissement humoral qui contribuent, comme les signes cliniques à l'établissement du diagnostic.

Parmi ces réactions très faciles à réaliser, la plus importante est sans doute l'étude de la vitesse de sédimentation globulaire, qui est d'un intérêt capital pour le diagnostic. Devant un malade qui souffre des os ou des articulations, le rhumatologue fait, par réflexe, pratiquer une vitesse de sédimentation, recherche simple et à la portée de tous les laboratoires. La mise en évidence d'une sédimentation extrêmement rapide réalisant la séparation totale des deux phases en moins d'une demi-heure, doit évoquer chez un malade qui souffre du squelette le diagnostic de myélome. Nulle affection, excepté peut-être le rhumatisme articulaire aigu, ne détermine un déséquilibre protéidique assez important pour causer une telle accélération de la vitesse de sédimentation. En effet, la découverte, en l'absence de fièvre et de manifestations infectieuses, d'une augmentation considérable de la vitesse de sédimentation dépassant souvent 100 mm/heure est un argument qui doit éveiller l'attention.

Certes, il peut exister des cas dans lesquels elle est peu accélérée, voire normale : cette dernière éventualité est plutôt rare et ne permet pas d'infirmier le diagnostic. Elle a été pratiquée chez onze de nos

malades : elle s'est révélée très accélérée chez huit d'entre eux, modérée dans deux et normale dans un autre cas.

Un autre examen fort simple, témoignant aussi d'un déséquilibre protidique profond est parfois pratiqué. C'est la formol-leucogel réaction qui n'est classiquement positive que dans le kala-azar. Dans nos pays, le myélome est pratiquement la seule affection capable de réaliser un déséquilibre assez important pour la rendre positive. Ce test est surtout employé lorsque la vitesse de sédimentation n'apporte que peu ou pas de précisions. Une réaction négative n'exclut pas le diagnostic, elle le rend improbable : par contre, sa positivité équivaut, en dehors des pays où existe le kala-azar, à la certitude d'un myélome.

Quant au diagnostic différentiel, il peut parfois présenter de véritables embûches. On doit éliminer avant tout la possibilité d'une carcinose généralisée au squelette : métastases osseuses d'un cancer du sein, prostate, thyroïde, rein, etc. Dans ces cas, l'ensemble clinique peut être identique, fait de cachexie, douleurs osseuses diffuses, fractures spontanées. De même, l'aspect radiologique peut être comparable. Cependant, le tableau humoral est généralement différent. En principe, la ponction sternale tranche le diagnostic, montrant dans le cas d'une néoplasie secondaire du squelette soit une moelle normale soit des cellules cancéreuses. On peut parfois aussi discuter de la possibilité d'une ostéose parathyroïdienne (ostéite fibro-kystique de von Recklinghausen). En effet, la décalcification importante, la présence des lacunes myélomateuses peuvent évoquer ce que l'on voit au cours de l'ostéose. Dans l'ensemble, cependant, le remaniement osseux fibro-géodique est différent mais il n'en reste pas moins que, de temps en temps, le diagnostic radiologique est presque impossible. On peut retrouver dans le myélome une hypercalcémie avec hypercalciurie mais elles sont ordinairement plus discrètes que dans l'ostéose. Quant à la phosphorémie, elle est rarement abaissée dans le myélome, alors qu'elle l'est très souvent dans l'hyperparathyroïdie. D'autre part, le taux des phosphatases alcalines est généralement normal, ou peu élevé dans le myélome ce qui constitue d'après Reifenstein un argument différentiel très important entre les deux affections. En dernier lieu, on doit recourir à l'étude des protides sériques et à la ponction de la moelle.

A ce sujet, il est très intéressant de rapporter l'observation récente de Caroit et de Sèze qui a fait l'objet d'une communication à la Ligue française du rhumatisme.

Il s'agit d'un homme d'environ 50 ans qui, à la suite d'une fracture de la rotule provoquée par une chute sur le genou, se plaint depuis deux ans de douleurs diffuses persistantes, d'abord à la hanche droite puis aux poignets, ensuite aux membres et aux côtes, s'accompagnant d'asthénie et d'anorexie. L'aspect radiologique du squelette était tout à fait évocateur d'un myélome multiple : ostéoporose diffuse du bassin, des fémurs, du rachis, avec une déformation de L4 et présence de petites images géodiques disséminées. Le crâne suggérait particulièrement ce diagnostic avec des images microgéodiques typiques du myélome. Les radiographies mirent toutefois en évidence une lithiase rénale droite. La calcémie était élevée entre 125 et 130 mg pour mille, la calciurie à 120 mg, la phosphorémie entre 30 et 54 mg pour mille (l'absence de l'hypophosphorémie peut être attribuée à l'atteinte rénale). On note, de plus, une augmentation massive des phosphatases alcalines à 125 unités Bodansky, modérée pour les phosphatases acides (15,4 unités Bodansky). Par contre, la vitesse de sédimentation, la formule sanguine, la ponction sternale, la protidémie et l'électrophorèse sont normales. La protéinurie thermosoluble est négative mais il existe une albuminurie vraie. Le diagnostic radiologique étant impossible dans ce cas, c'est le syndrome humoral et l'existence d'une lithiase rénale qui firent orienter le diagnostic vers une maladie de Recklinghausen, confirmée d'ailleurs à l'opération par la présence d'un adénome parathyroïdien.

Les diagnostics de maladie de Paget ou d'ostéoporose sénile ne se posent généralement pas en raison des différences radiologiques et biologiques avec le myélome. Certaines hémopathies non plasmocytaires peuvent s'accompagner d'images lacunaires ou décalcifiantes : leucoses myéloïdes ou monocytaires, leucoblastose aiguë. Dans ces cas, le diagnostic est fait par l'étude conjointe de la formule sanguine, de la ponction sternale et de la biopsie. Un syndrome de décalcification diffuse avec déformations importantes, cachexie, anémie, etc., peut aussi bien être en rapport avec une myéломatose décalcifiante diffuse qu'avec une ostéopathie de famine. Cependant, la ponction sternale et l'examen

humoral permettent facilement de faire la distinction car, dans les maladies osseuses de famine, une hypoprotéinémie discrète avec un taux de globulines sériques normal ou légèrement abaissé est de règle.

Enfin, il importe de souligner que l'hyperglobulinémie massive du myélome (pouvant dépasser 100 pour mille) n'est généralement pas retrouvée dans d'autres affections telles que cirrhoses, endocardite d'Osler, maladie de Nicolas-Favre, maladie de Besnier-Bœck-Schaumann, etc., où le taux est toujours modérément élevé, ne dépassant pas 50 g. La confusion n'est guère possible car il s'agit de maladies cliniquement très différentes du myélome.

Nous ne parlerons du traitement que pour insister sur la nécessité d'un diagnostic précoce, les formes de début étant assurées d'une meilleure réponse thérapeutique. La radiothérapie classique, les transfusions, la stilbamidine donnent des résultats variables mais dans l'ensemble plutôt décevants. L'uréthane, la moutarde à l'azote, l'auréomycine ont encore moins de valeur. Quant à l'ACTH et à la cortisone, si elles ne changent pas le cours de la maladie, elles ont cependant sur la douleur des effets parfois remarquables. La thérapeutique actuelle du myélome n'ayant généralement qu'une action passagère difficile à apprécier en raison de la fréquence des rémissions spontanées au cours de l'évolution, il importe cependant en pratique de soumettre les malades à la radiothérapie associée à la stilbamidine et à la cortisone.

Il sera sans doute intéressant dans un prochain avenir de faire l'essai thérapeutique d'une nouvelle substance cytostatique, l'actinomycine C (Waksman et Ackmann) dans le myélome. On sait qu'elle donne déjà des résultats très encourageants dans la maladie de Hodgkin (Schulte).

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Le myélome multiple se manifestant cliniquement par des douleurs de type rhumatismal très souvent localisées à la partie inférieure du rachis, il a paru intéressant, à partir de l'étude de douze observations recueillies dans un Service de rhumatologie de faire ressortir l'aspect rhumatologique de cette affection.

Aujourd'hui, le rhumatologue doit toujours considérer cette possibilité devant un adulte présentant des altérations osseuses douloureuses qui ne font pas leur preuve.

Le polymorphisme des manifestations cliniques rend parfois le diagnostic très complexe.

A l'occasion de l'étude radiologique du myélome, nous avons insisté sur l'importance de plus en plus grande qu'il faut accorder à la myéломatose décalcifiante diffuse.

Nous avons ensuite dégagé les données hématologiques et humorales de l'affection

Deux signes humoraux sont de grande importance : l'hyperprotidémie associée à une hyperglobulinémie massive et fréquente (80 pour cent des cas) contrastant avec une hypoalbuminémie. La protéinurie thermosoluble de Bence-Jones est moins souvent retrouvée.

La constatation d'une vitesse de sédimentation extrêmement rapide chez un adulte qui souffre du squelette doit faire rechercher systématiquement un myélome. Le diagramme électrophorétique est significatif lorsqu'existe un clocher très aigu et élevé d'une fraction globulinique isolée.

Procédé difficilement réalisable parce que coûteux et complexe, l'électrophorèse ne peut être pratiquée que dans des centres spécialisés où l'on peut en retirer des détails intéressants et parfois complémentaires. Sans cet examen, le diagnostic reste ordinairement possible, grâce aux méthodes habituelles d'investigation.

Il ne faut plus compter aujourd'hui ni sur les syndromes osseux ou rénal, ni sur la protéinurie de Bence-Jones, mais d'abord et avant tout sur la vitesse de sédimentation, le dosage des protides et la ponction sternale. Il importe cependant, pour ce dernier examen, de faire quelques réserves attribuables soit à la présence éventuelle de plasmocytes en quantité notable dans des affections autres que le myélome, soit au fait que l'absence de plasmocytose au niveau du sternum ne permet pas de conclure.

Dans ce cas, il faut pratiquer la ponction ou la biopsie soit sur une aîle iliaque soit dans tout autre nodule radiologiquement décelable. Chez un de nos malades, la ponction sternale était négative mais celle

de l'aile iliaque était fortement positive. Cette observation est à rapprocher du cas récent de de Sèze et Mauvoisin dans lequel la ponction sternale n'ayant rien montré, la biopsie d'un nodule costal mettait en évidence une importante plasmocytose.

Nous rapportons en terminant, à titre d'exemples, quelques observations intéressantes, voulant ainsi montrer comment se présente le myélome multiple dans une clinique de rhumatologie.

OBSERVATIONS

Première observation :

Madame V.A., 72 ans, consulte pour lombalgies persistantes. Il y a un an, en soulevant un poids, brutale apparition d'une lombalgie basse, vive, localisée, sans irradiation. Le repos au lit et les analgésiques sont sans effet.

Des radiographies ont révélé à ce moment, en plus d'une spondyloptose de L4 et de L5 et une sacralisation de L5, un tassement du corps de D11 entraînant un pincement de disques sus- et sous-jacents. On note de plus des lésions d'arthrose dorsale antérieure de D4 à D7. Ce qui frappe surtout, c'est l'augmentation diffuse de la transparence du squelette. Puis, les lombalgies irradient en ceinture, dans le bas ventre, les régions inguinales, la face antérieure des cuisses et dans la région dorsale médiane. Le reste du squelette ne présente pas de douleur. L'état général est altéré.

L'examen de la région lombo-sacrée met en évidence une cyphose dorsale marquée avec marche d'escalier à L4 et L5, témoin de la spondyloptose, une scoliose dorso-lombaire à convexité droite. La mobilisation de la colonne lombaire est douloureuse et limitée surtout en extension. L'orthostatisme est pénible. La pression et la palpation réveillent des douleurs entre la région dorsale moyenne et la région sacrée ; muscles paravertébraux, apophyses épineuses, côtes inférieures et ailes iliaques sont douloureux.

L'examen neurologique permet de constater une diminution du réflexe achilléen gauche et une abolition du droit. Pas d'adénopathies, ni de rate.

On a pratiqué des radiographies de tout le squelette qui ont montré, outre les images déjà décrites, des géodes à l'emporte-pièce au niveau du crâne, bien limitées, arrondies, de la taille d'un pois, peu nombreuses. Présence de quelques lacunes aux deux tiers supérieurs de l'humérus droit ainsi qu'aux deux fémurs, au tibia droit, au pubis, aux ailes iliaques et aux côtes. Les signes humoraux et hématologiques sont caractéristiques :

Azotémie.....	0,38‰
Phosphorémie.....	40 mg ‰
Calciurie.....	192,5‰
(puis 125 [volume de 650 cm ³])	
Bence-Jones.....	0
Protidémie.....	102,4 g‰
Sérum-a-buminémie.....	45,3
Sérum-globulinémie.....	57,1
Rapport S/G.....	0,70
V.S.....	53/84
Globules rouges.....	3,940,000
Globules blancs.....	6,200
neutrophiles.....	65%
éosinophiles.....	2%
Ponction sternale : présence de plasmocytes assez nombreux.	

Au cours de l'évolution, les douleurs ont diminué quelque peu mais une asthénie extrême est apparue. Petit épisode pulmonaire accompagné de poussées fébriles. Apparition de douleurs à la colonne dorsale, aux côtes gauches, aux omoplates (avec irradiation antérieure au creux épigastrique). Le sternum est douloureux à la palpation. Amélioration temporaire avec la stilbamidine.

Nouvelles formules sanguines :

Globules rouges.....	3,450,000
	3,000,000
Globules blancs.....	4,000
neutrophiles.....	73%
éosinophiles.....	4%

Globules blancs.....	6,800
neutrophiles.....	66%
éosinophiles.....	8%
lymphocytes.....	23%
Protidémie.....	103,5
V.S.....	122/130

De nouvelles radiographies montrent une décalcification et un épaississement des corticales des fémurs avec aspect verrouillé de la trame osseuse.

Enfin, on a pratiqué une biopsie d'une apophyse épineuse dont le rapport vient confirmer la diagnostic de myélome plasmocytaire ; deux fragments vertébraux ont été soumis à l'examen. Ils montrent un aspect typique de myélome multiple. Le fragment de la vertèbre la plus touchée montre une ostéolyse importante dans laquelle les lamelles osseuses sont pratiquement disparues. Dans l'autre fragment, l'ostéolyse est moins manifeste. Les cellules qui constituent le myélome sont de grands plasmocytes, à noyaux très chromatiques, à cytoplasme très éosinophile. On y rencontre cependant quelques plasmocytes de type normal et surtout on voit de volumineuses cellules à cytoplasme réticulé.

Deuxième observation :

Monsieur L.H., 68 ans, souffre depuis un an au niveau de la région dorso-lombaire (douleurs en ceinture) des clavicules, puis des côtes et du sternum. Douleurs osseuses violentes, ostéocopes, sensation d'éclatement, survenant par crises. Les douleurs sont réveillées par le moindre mouvement : expansion thoracique (empêchant la respiration profonde), pression osseuse des côtes et sternum, marche, toux, éternuement. Elles sont rebelles à toute thérapeutique anti-algique. Absence de douleurs aux membres inférieurs. Pas de fracture spontanée.

L'état général s'altère progressivement et rapidement : asthénie extrême, anorexie, amaigrissement de 25 kg en un an, insomnie, pâleur, difficulté de l'examen à cause des douleurs. La radiographie donne des images d'ostéolyse pure avec géodes circulaires, à l'emporte-pièce, particulièrement nettes au niveau du crâne, des clavicules, des côtes et du

sternum. Décalkification étendue. Pas de concordance entre les points douloureux provoqués et les géodes radiologiques. Tout le long du rachis, déformations des corps vertébraux avec affaissement d'un côté ou de l'autre. Becs ostéophytiques. Scoliose. Ostéoporose¹ marquée.

Albuminurie.....	1,25 g/24 heures
Bence-Jones.....	+
Azotémie.....	0.80
P.S.P. 15'.....	30%
45'.....	15%
Globules rouges.....	3,700,000
Hb.....	85%
Globules blancs.....	5,700
neutrophiles.....	72%
éosinophiles.....	2%
basophiles.....	1%
grands lymphocytes.....	8%
petits lymphocytes.....	12%
monocytes.....	5%
Ponction sternale: plages de cellules de type plasmocytaire	
V.S.....	75/120 ; 85/128
Protidémie.....	127 g ^o oo
S.....	30.4
G.....	96,6
	(rapport 0.31)
Phosphorémie.....	32 mg
Calcémie.....	112
Phosphatases alcalines.....	8 un. Bodansky

Troisième observation :

Monsieur L. L., 55 ans, se plaint de lombalgies très intenses depuis cinq mois avec amaigrissement rapide et important (13 kg), début brusque des douleurs à la suite d'un effort. Il n'avait jamais présenté de douleurs avant ce temps. Les douleurs constantes, d'abord peu intenses, augmentent d'intensité et obligent le malade à s'aliter. Douleurs

exacerbées par la toux, calmées par le décubitus, rebelles aux analgésiques, entraînant insomnie, douleurs très localisées, lombaires (L3 et L4) paravertébrales, bilatérales, n'irradient pas. Aucune autre douleur.

Ne peut être examiné debout vu l'intensité des douleurs. Même en position assise, l'examen est très difficile. Contracture des muscles de la charnière dorso-lombaire empêchant toute mobilisation du rachis. Extension douloureuse de la colonne. Par ailleurs, aucune déformation de la colonne lombaire. Pas de points douloureux à la pression des épineuses. Vive douleur à la palpation des fosses lombaires. Amyotrophie importante et globale des membres inférieurs. Impossibilité de la marche. Flexion cuisse-bassin : très douloureuse. Pas de tumeurs osseuses.

Formule sanguine : G.R. 3,120,000, sans modification de la formule blanche. Nouvelle formule : 2,840,000. Ponction sternale : formule myélomateuse typique.

B.J.....	0
V.S.....	153/155
Protidémie.....	119
S.....	21
G.....	98
(rapport 0.20)	
Protidémie.....	125
S.....	23
G.....	102
(rapport 0.22)	

Évolution. Poussées thermiques à 40° et râles diffus dans les champs pulmonaires.

Radiographie : décalcification importante et diffuse de tous les os surtout rachis, sacrum, crâne. Pas de géodes. Myélomatose décalcifiante diffuse.

Quatrième observation :

Madame S.M., 68 ans, couturière, est hospitalisée le 1^{er} décembre 1952 pour algies vertébrales ; le début de l'affection remonte en août

1952. A la suite d'un effort violent, la malade ressentit une vive douleur costale gauche ; cette douleur a persisté depuis soit à droite, soit à gauche, prenant parfois l'allure d'une véritable douleur en ceinture. Douleur sourde, permanente non ostéoscope. Puis, les douleurs ont augmenté, et se sont fixées sur le rachis dorso-lombaire. Peu à peu, la malade a dû restreindre ses activités, abandonnant même complètement son métier. En même temps que ses douleurs elle remarque une tendance hémorragique : épistaxis, hémorragies sous-cutanées.

Du côté de l'état général : asthénie, anorexie, pâleur, température normale. Dans ses antécédents, on note deux fractures de l'avant-bras, l'une en 1948, l'autre l'année suivante.

Examen du squelette : douleurs diffuses à la pression du système osseux, mais aucune déformation osseuse. Si la mobilisation active présente une amplitude un peu réduite, la mobilisation passive est tout à fait normale.

L'examen neurologique révèle l'abolition de l'achilléen droit. Pas d'hépatosplénomégalie, ni d'adénopathies.

L'examen radiologique met en évidence une décalcification diffuse et importante de tout le rachis avec effondrement entre L1 et L5. Décalcification généralisée du squelette mais sans images lacunaires à l'emporte-pièce. Aspect mité du crâne.

Azotémie.....	0.45
B.J.....	0
Albuminurie.....	++
F.S.....	2,810,000
Leucopénie.....	4,200
(pas de formes anormales)	
Calcémie.....	normale
V.S.....	87/128 — 146/152
Protides.....	106
S.....	30
G.....	76
(rapport 0.40)	
Test au thymol.....	2 un.
Verne, céphaline-cholestérol.....	négatif

Devant tous ces signes, on décide de faire une ponction sternale qui donne un rapport de 88 pour cent de plasmocytes. L'électrophorèse des protéines sériques est aussi pratiquée : Albumine + , γ -globulines + + +.

Autopsie. Sternum et côtes : consistance friable, tuméfactions, nodosités, lacunes par places. Disparition de la résistance corticale, aspect de tulle. Aspect en galette de L3 : lacunes, corps vertébral très friable, tassé. Pachypleurite. Reins d'apparence normale.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMS, Sixty-one cases of multiple myeloma, *Amer. J. of Med.*, **6** : 141, 1949.
2. ÆGERTER, E. E., et ROBBINS, R., Changing concept of myeloma of bone, *Am. J. M. Sc.*, **213** : 282, (mars) 1947.
3. ASK-UPMARCK, E., On the diagnosis of myelomatosis, *Acta med. Scand.*, **121** : 217, 1945.
4. BAYRD, E. D., et HECK, F. J., Multiple myeloma ; review of 83 proved cases, *J.A.M.A.*, **133** : 147, (18 jan.) 1947.
5. BONDUELLE, M., et CLAISSE, R., Dyplasie fibreuse des os et syndrome d'Albright. Leur place nosologique, *Semaine d. hôp. Paris*, **16** : 514, (29 fév.) 1948.
6. BOUSSER, J., Le myélome osseux, *Presse méd.*, **4** : 72-D (12 jan.) 1949.
7. CHINI, V., Un nouveau chapitre de la pathologie articulaire : les arthropathies dysprotidémiques, *Revue du rhum.*, **17** : 335, (juil.) 1950.
8. DELBARRE, F., La maladie de Kahler ; étude clinique et biologique, *Revue du rhum.*, **16** : 375, (août) 1949.
9. DELBARRE, F., Le myélome multiple des os ou maladie de Kahler. Étude clinique et biologique, *Thèse*, 1951.
10. De SÈZE, S., JORDONNEAU, P., DAUSSET, J., et De BRUX, J., Un nouveau cas de myélomatose décalcifiante diffuse. Échec du traitement par la pentamidine, *Revue du rhum.*, **15** : 110, (avril) 1948.

11. De SÈZE, S., LICHWITZ, A., et WEISSENBAACH, R. J., Myéломатose décalcifiante diffuse, *Soc. méd. hôp. de Paris*, **63** : 648, 1947.
 12. DURAND, Les atteintes articulaires au cours du myélorne multiple des os, *Thèse de Lyon*, 1949.
 13. HARRISON, Principles of internal medicine, *Blakiston*, 1951.
 14. KESTERTON, J., et McSWAIN, B., Myeloma of bone (14 cases), *J. Bone & Joint Surg.*, **34-A** : 224, (jan.) 1952.
 15. LUMB, Pathology of multiple myeloma, *Ann. Royal Coll. of Surgeons, England*, **10** : 241, 1952.
 16. LIÈVRE, J.-A., Une cause de « décalcification », *Semaine d. hôp. Paris (supp.)*, **22** : 325, (14 déc.) 1946.
 17. MAGNUS-LEVY, A., Multiple myeloma, *Acta med. Scand.*, **95** : 217, 1938.
 18. NEYRA, Myélorne multiple, *Thèse de Lyon*, 1944.
 19. MOORE, Textbook of pathology, *Saunders*, 1951.
 20. OLMER, J., et ABIGNOLI, E., Leucémies à tumeurs et maladie de Kahler, *Presse méd.*, **60** : 92, (23 jan.) 1952.
 21. ROUQUES, L., Le diagnostic radiographique du myélorne, *Presse méd.*, **60** : 890, (14 juin) 1952.
 22. RAVAUULT, P., VIGNON, C., et DURAND, J., Les atteintes articulaires des myélornes multiples. Leur pathogénie amyloïde, *J. méd. de Lyon*, p. 1092, (5 déc.) 1951.
 23. SOULIER, J.-P., Étude électrophorétique de 86 cas de protéinurie (albuminurie), *Presse méd.*, **61** : 49, (14 jan.) 1953.
 24. VULPIAN, P. de, AURÉGAN, J., KÉRUZORÉ, F., et KIRSCH, J., Considérations sur les myélornes multiples, *Presse méd.*, **59** : 962, (4 juil.) 1951.
 25. WEISSENBAACH, R. J., et LIÈVRE, J. A., Myélormatose décalcifiante diffuse, *Soc. méd. d. hôp. de Paris*, **54** : 1137, (4 juil.) 1938.
 26. WEISSENBAACH, R. J., et LIÈVRE, J.-A., Sur la myélormatose décalcifiante diffuse, *Revue du rhum.*, **15** : 221, (juil.) 1948.
 27. WHITE, S., et TILLINGHAST, A. J., Multiple myeloma ; analysis of 21 proved cases, *Am. J. Ræntgen.*, **63** : 851, (juin) 1950.
-

CHRONIQUE HÉMATOLOGIQUE

LES SYNDROMES HÉMORRAGIQUES

par

Jean-Marie DELÂGE, F.R.C.P. (c)

Hématologue à l'Hôpital du Saint-Sacrement

LES PURPURAS THROMBOCYTOPÉNIQUES

On réunit sous le nom générique de purpuras un fort groupe d'affections hémorragiques d'étiologie et d'aspect clinique très divers. Tout peut s'y voir, depuis les infimes extravasations sanguines jusqu'au grand drame hémorragique.

On divise habituellement les purpuras en thrombocytopéniques et non-thrombocytopéniques, suivant que le nombre des plaquettes est normal ou non. Il s'agit d'une division commode et qui ne rend pas compte de toute la complexité pathogénique de ces troubles. Les purpuras thrombocytopéniques feront l'objet de cette communication.

La caractéristique essentielle des purpuras thrombocytopéniques est l'abaissement du nombre des plaquettes sanguines. Les uns reconnaissent de nombreuses causes : nous les étudierons plus loin. Les autres ne répondent à aucun agent étiologique connu : ce sont les purpuras thrombocytopéniques essentiels, également désignés par plusieurs

synonymes : purpura idiopathique, maladie de Werlhof, *morbus maculosus werlholi*, purpura thrombocytolytique, hémogénie, syndrome hémogénique.

HISTORIQUE

Une brève incursion dans la petite histoire nous aidera à comprendre comment la maladie que nous étudions s'est individualisée et qu'elle a été l'évolution des idées en ce qui regarde les affections hémorragiques en général. Comme il sied, remontons à Hippocrate. On connaissait bien à cette époque l'existence de purpuras associés aux fièvres « pestilentes ». Lusitanus, au xvi^e siècle, affirme la possibilité d'hémorragie sans fièvre. En 1735, Werlhof isole le purpura hémorragique essentiel sous le nom de *morbus maculosus hemorragicus* et en décrit les accidents épisodiques. A sa suite, l'école allemande a groupé sous ce vocable plusieurs diathèses aujourd'hui bien individualisées.

Au xix^e siècle, on reconnaît deux grandes maladies hémorragiques : une affection limitée à l'appareil cutané, le purpura, et, comme deuxième maladie, l'hémophilie. On range dans le syndrome hémophilique toutes les hémorragies internes alors que le terme de purpura est réservé aux hémorragies cutanées. En réalité, l'état de choses est très confus. La découverte du rôle des plaquettes est venue éclairer d'un jour nouveau toute la question et a permis d'y mettre de l'ordre.

Le rôle des plaquettes :

En 1842, Donné découvre les plaquettes dans le sang. On ne connaît pas grand'chose sur ces éléments jusqu'à ce que Ranvier et Osler (1873-1874) décrivent quasi simultanément leur capacité de s'agglomérer et les identifient comme constituants du thrombus blanc. Mais c'est Hayem (1878-1889) qui donne droit de cité aux plaquettes en hématologie en montrant qu'elles se trouvent constamment dans le sang et qu'elles participent activement à l'hémostase. L'italien Bizzozero (1882) travaille dans le même sens. Ainsi, à la fin du siècle dernier, les plaquettes font leur entrée en physiologie. Leur découverte, la mise au point des connaissances sur leur rôle hémostatique amènent tout naturellement cliniciens et chercheurs à leur attribuer une place dans

l'étiologie des purpuras. Krauss (1883) semble avoir été le premier à soupçonner le rôle de la thrombopénie dans la genèse de certains syndromes hémorragiques. En fait, Hayem avait nettement entrevu la chose et, devançant les cliniciens du ^{xx}e siècle, supposait même qu'un déficit qualitatif, un défaut fonctionnel des plaquettes pourrait, à côté d'une diminution de leur nombre, expliquer certaines diathèses hémorragiques.

L'histoire des maladies hémorragiques est encore marquée par la découverte, en 1906, de l'origine mégacaryocytaire des plaquettes (Wright), en 1911, par la description du signe du lacet et, en 1912, par la description du temps de saignement (Dukes). En même temps, on met au point les différents procédés de numération, directs et indirects (Tocantins, 1948). Enfin, les travaux de l'école allemande représentée surtout par Frank précisent la question des purpuras. Frank souligne le caractère permanent de la maladie de Werlhof et la sépare nettement de l'hémophilie, du scorbut, du purpura rhumatoïde et du *purpura simplex*, toutes affections à plaquettes intactes en nombre et en capacité fonctionnelle. D'autre part, il souligne les similitudes pathogéniques existant entre cette maladie de Werlhof et les purpuras secondaires aux septicémies, aux leucémies, aux aplasies médullaires et aux intoxications. Un trait commun relie ces maladies entre elles : la baisse des plaquettes. En somme, le grand mérite de Frank a été d'attirer l'attention sur le côté pathogénique et de reconnaître une anomalie fondamentale à la base de certains syndromes apparemment disparates : la thrombopénie. Nous verrons comment la même école allemande décrit des affections dues à un trouble plaquettaire qualitatif (thrombasthénies).

De 1920 à 1925, l'école française avec Roskam, en Belgique, et Prosper-Émile Weil, en France, reprend le problème. Weil émet la notion d'hémogénie où il réunit toutes les diathèses rattachables à la thrombopénie et les oppose à l'hémophilie. Clinicien avant tout, il rappelle le caractère spontané des saignements purpuriques. En cela, ils diffèrent des hémorragies hémophiliques à caractère provoqué. Cette distinction entre hémorragies spontanées et hémorragies provoquées a son mérite. Mais on ne saurait lui conférer une valeur absolue. Elle reste valable *grosso modo* mais la clinique elle-même se charge parfois

de l'invalider. Il n'est d'ailleurs pas démontré que les saignements hémogéniques ne soient pas provoqués : petits traumatismes passés inaperçus du patient ou tout simplement oubliés. Revol (1951) affirme avec raison que la conception de Weil et de son élève Isch-Wall « a le tort de schématiser à l'excès et de prêter à la confusion ». A la lecture de la thèse d'Isch-Wall, poursuit Revol, « on se rend compte du défaut de discrimination : cas de Rendu-Osler, cas de Willebrand placés sans distinction sous le vocable d'hémogénie ». Quoiqu'il en soit, les efforts des écoles allemande et française ont grandement contribué à clarifier nos conceptions.

ÉTIOLOGIE ET TABLEAU CLINIQUE DE LA MALADIE DE WERLHOF

Nous repasserons brièvement les principaux caractères cliniques de la maladie. C'est une affection des jeunes. Dans la statistique de Wintrobe (1951), 64,5 pour cent des cas sont survenus chez des moins de douze ans, 88,7 pour cent avant vingt-quatre ans. Seulement 10 pour cent des cas ont été trouvés chez des sujets âgés de quarante ans ou plus. La maladie de Werlhof atteint, de préférence, le sexe féminin. Quatre femmes pour trois hommes selon certains auteurs, deux fois plus de femmes que d'hommes selon d'autres. Les antécédents familiaux sont assez rares. Chez treize patients sur un total de soixante-deux, Wintrobe retrace une histoire hémorragique chez les ascendants ou les collatéraux.

Quant à l'aspect clinique, il est bien familier. Début dans le jeune âge par l'apparition d'ecchymoses ou, ce qui est assez commun, par des épistaxis à répétition. Souvent la maladie se réveille après une infection des voies respiratoires. Les signes cutanés ne manquent à peu près jamais : de fines taches purpuriques disséminées sur tout le corps voisinent avec de larges placards ecchymotiques. Selon leur ancienneté, la couleur de ces taches varie du rouge pourpré (*purpura*) au jaune-verdâtre. Les vieilles suffusions laissent comme traces une pigmentation ocre. Les hématomes sont possibles. Du côté des muqueuses, les lésions sont rarement défaut. On les voit surtout au nez et à la bouche. Parfois les hémorragies muqueuses se présentent en l'absence de tout purpura

TABLEAU I

Les épreuves de laboratoire dans le purpura thrombocytopénique essentiel ou maladie de Werlhof.

1	NOMBRE DES PLAQUETTES	Très abaissé, souvent inférieur à 50,000/mm ³ .
2	MORPHOLOGIE	Plaquettes très inégales, géantes ou minuscules ; présence de portions de mégacaryocytes dans le sang circulant.
3	TEMPS DE SAIGNEMENT	Supérieur à 5 minutes.
4	TEMPS DE COAGULATION	Normal.
5	RÉTRACTILITÉ DU CAILLOT	Absente (<i>caractéristique</i>).
6	SIGNE DU LACET	Positif.
7	GLOBULES ROUGES ET HÉMOGLOBINE	a) Anémie normocytaire : cas le plus fréquent ; b) Anémie macrocytaire : hémorragie massive et récente ; c) Anémie microcytaire : rare. Dans les cas de saignement chronique.
8	GLOBULES BLANCS	a) Déviation à droite : forte hémorragie récente ; b) Leucopénie légère : assez rare ; c) Purpura avec lymphocytose : Minot.
9	TEMPS DE PROTHROMBINE	Normal.
10	CONSOMMATION DE LA PROTHROMBINE	Diminuée.
11	MOELLE OSSEUSE	Riche en mégacaryocytes non thrombocytogènes.
12	URINES ET SELLES	Peuvent contenir du sang

cutané. L'hématurie n'est pas rare. Quant aux saignements gynécologiques, ils méritent une mention spéciale. Bien des purpuras se sont déclenchés à la puberté. Les métrorragies et les ménorragies occupent une large place dans le tableau clinique. Il arrive même qu'elles

constituent à elles seules toute la maladie. Nous verrons plus loin les rapports qui existent entre la maladie de Werlhof et la grossesse.

Soulignons cette notion importante qu'en matière de syndromes hémorragiques tous les genres de saignements sont possibles et que leur siège, leur intensité, varient à l'infini. S'il y a des signes particuliers à chaque diathèse comme les hémorragies sous-cutanées pour la maladie de Werlhof d'une part, les hématomes et les hémarthroses pour l'hémophilie et les syndromes apparentés d'autre part, il faut savoir que dans les deux grands groupes un tableau clinique polymorphe est possible et que des saignements isolés, telle une gingivorragie, le sont aussi. L'hématurie se rencontre fréquemment. De même le mœlena, qui signe l'hémorragie gastro-intestinale. L'hématémèse est plus rare.

L'hémorragie intracrânienne constitue la complication la plus redoutable de la maladie.

Les signes physiques varient considérablement. Le malade peut apparaître presque normal ou encore extrêmement touché, selon l'intensité des saignements qui l'ont amené à consulter. Les pétéchies et les ecchymoses couvrant tout le corps et surtout les parties exposées aux traumatismes peuvent frapper au premier coup d'œil ; ou c'est l'hémiplégie ou un syndrome à allure méningitique qui attireront l'attention. La rate est légèrement hypertrophiée dans quelques cas.

L'examen du sang :

1. Thrombocytopénie : le nombre des plaquettes oscille entre 90,000 et 5,000. Quelquefois, le décompte le plus minutieux montre une thrombopénie totale. D'habitude, les hémorragies n'apparaissent que lorsque les plaquettes descendent en bas de 60,000 par mm^3 . Il faut cependant noter que le malade peut vivre sans accidents pendant des mois avec un décompte plaquettaire très bas (par exemple, 50,000).

2. Signes morphologiques : diminuées en nombre, les plaquettes montrent des altérations morphologiques importantes : thrombocytes géants ou minuscules, défauts de coloration ; présence même de fragments de mégacaryocytes dans le sang circulant.

3. Le temps de saignement est allongé. La piqûre déclenche un saignement qui peut durer une heure et plus. Souvent, il faut s'aider

de la compression pour créer une hémostase qui ne peut se faire spontanément.

4. Le temps de coagulation est normal. La coagulation se fait en dix ou douze minutes. Cependant, le caillot formé, en apparence normal, est en réalité friable, peu résistant.

5. L'habituelle rétraction du caillot ne suit pas la coagulation dans les délais normaux. On peut inspecter le tube deux heures, douze heures après coagulation sans que ne se dessine même une ébauche de rétraction.

6. L'épreuve du lacet ou du brassard montre que la fragilité capillaire est accrue. D'innombrables pétéchies suivent l'application d'une pression positive à l'avant-bras.

7. L'anémie dépend de l'importance des saignements. Absente dans les cas relativement bénins elle fait rarement défaut au cours des poussées. En pareil cas, elle est le plus souvent normocytaire et normochrome. Plus rarement observe-t-on une anémie microcytaire et hypochrome si le malade saigne souvent et depuis longtemps (quelques mois). Enfin, la tendance à la macrocytose se verra après une hémorragie grave et récente, lorsque l'organisme tente de réparer la perte sanguine et que le sang se charge d'hématies non-parfaitement mûries, à diamètre et volume augmentés.

8. La leucocytose n'offre rien de bien typique. Les cas chroniques s'accompagnent souvent d'une leucopénie légère et d'une lymphocytose relative. Il faut mentionner en passant le purpura avec lymphocytose de Minot. Il s'agit d'une thrombopénie essentielle au cours de laquelle on observe dans le sang des mononucléaires pathologiques ressemblant aux cellules de la mononucléose. Il s'agit probablement d'une variante de la maladie de Werlhof et l'individualité nosologique de cette forme reste à démontrer.

9. La prothrombine est normale. Par contre, la consommation de la prothrombine (ou dosage de la prothrombine sérique après coagulation) est profondément troublée. Des résultats de douze et même de huit secondes (alors que la normale est de trente-cinq à quarante) montrent que, faute de thromboplastine, la coagulation a consommé une faible quantité de prothrombine et qu'il en reste la majeure partie, non-utilisée, dans le sérum.

Nous étudierons en détail l'état de la moelle osseuse au chapitre de la pathogénie. Disons qu'elle est riche en mégacaryocytes, faiblement thrombocytogènes.

Formes évolutives :

Des formes aiguës, fulminantes, ont été rapportées. Dans la majorité des cas l'évolution se fait sur le mode chronique, marquée de rechutes et de rémissions. Celles-ci vont de quelques semaines à quelques mois, voire quelques années. Il y a des cas sans rémission aucune. En période de rémission, les thrombocytes peuvent augmenter en nombre. Il est très rare qu'ils atteignent les taux normaux.

Purpura de Werlhof et grossesse :

L'association grossesse et purpura met sérieusement en danger la vie de la mère et de l'enfant. On sait que plusieurs observations rapportent l'apparition du purpura pour la première fois à l'occasion d'une grossesse. Une pareille éventualité est de mauvais pronostic. Rushmore (1925) a relevé quarante-quatre cas semblables, avec vingt-six mortalités. Le pronostic est meilleur si la grossesse se développe chez une purpurique avérée. On a décrit des thrombopénies chez les enfants nés viables (Slaughter, 1951). Des observations récentes (Polowe [1944], Slaughter [1951]) montrent les excellents résultats de la splénectomie pratiquée durant la gravidité, tant pour la mère que pour l'enfant.

Affections apparentées à la maladie de Werlhof :

Nous avons mentionné le purpura hémorragique avec lymphocytose de Minot. Il s'agit d'une affection bénigne, d'allure aiguë. Les lymphocytes anormaux dont nous avons parlé rappellent ceux de la mononucléose infectieuse. L'absence d'adénopathies, de grosse rate et d'agglutinines typiques sépare la maladie de Minot de la mononucléose à forme hémorragique.

De description plus récente est le purpura thrombocytopénique thrombosant bien étudié par Singer (1950). Il s'agit d'une maladie toujours mortelle, avec la triade suivante :

1° Thrombocytopénie ;

(9)

- 2° Anémie hémolytique ;
- 3° Signes neurologiques mobiles, variables, localisés.

A l'autopsie, on trouve de multiples thromboses capillaires dans toutes les parties de l'organisme. Les viscères sont hémorragiques. Les thrombi plaquettaires seraient responsables de la thrombopénie par « utilisation » massive. On tend à ranger cette nouvelle affection dans le groupe des angéites nécrosantes. L'hormone adrénocorticotrope, administrée à temps pourrait sauver le malade.

PATHOGÉNIE DE LA MALADIE DE WERLHOF

La pathogénie de la maladie de Werlhof est loin d'être définitivement éclaircie. Les hypothèses envisagées de nos jours font intervenir les concepts d'insuffisances médullaire et vasculaire, d'immunologie et d'hypersplénisme. Elles tablent toutes sur des faits réels, bien observés, servant de base à diverses interprétations. Ce sont :

- 1° La thrombocytopénie ;
- 2° Le trouble vasculaire, démontré par la positivité du signe du lacet ;
- 3° L'action de la splénectomie ;
- 4° La présence d'anticorps antiplaquettes dans certains cas.

1° *La thrombocytopénie :*

Cette caractéristique constitue le phénomène fondamental. Frank, en 1915, supposait qu'une insuffisance médullaire atteignant le secteur mégacaryocytaire serait responsable de la thrombopénie. A cette époque, la ponction de la moelle n'était pas entrée en pratique courante. L'étude du myélogramme, aujourd'hui fort répandue, a révélé des faits fort intéressants. Ils semblent appuyer les avancés du clinicien allemand. A l'examen du frottis, on est frappé par l'abondance des mégacaryocytes. Il s'agit là d'une constatation apparemment paradoxale, puisque les plaquettes sont diminuées en nombre dans le sang circulant. A côté de cette profusion de mégacaryocytes, les observateurs ont noté des troubles morphologiques et fonctionnels. Plusieurs mégacaryocytes

ont un cytoplasme peu granuleux, parfois bourré de vacuoles, comme si la cellule était en dégénérescence. Fait plus remarquable encore, bien décrit par Dameshek et Miller (1946), les cellules géantes de la moelle produisent très peu de plaquettes. On sait que le mégacaryocyte normal a un cytoplasme fortement granuleux d'où se détachent, en multiples endroits, des amas de plaquettes. Environ soixante-cinq pour cent des mégacaryocytes présentent cet aspect chez l'individu normal. Dans le purpura de Werlhof, au contraire, une faible quantité de mégacaryocytes sont thrombocytogènes. Enfin, Limarzi (1940) a noté l'augmentation des formes jeunes : mégacaryoblastes et promégacaryocytes. Ces observations suggèrent l'idée d'un défaut de maturation et de production.

2° *Le trouble vasculaire :*

Pour d'autres auteurs, la thrombocytopénie n'est pas la cause première de l'hémorragie. Selon eux, un trouble capillaire en est la base. Certains faits cliniques appuient cette manière de voir. On sait qu'il n'existe pas toujours un parallélisme étroit entre l'intensité des hémorragies et le nombre des plaquettes. De plus, les aplasies médullaires avec thrombopénies marquées sont loin de toujours être accompagnées de purpura. La constance du signe du lacet dans la maladie de Werlhof affirme l'importance du secteur vasculaire dans la pathogénie des symptômes.

L'expérimentation, de son côté, fournit des arguments aux tenants de la thèse vasculaire. Les travaux de Bedson (1922) repris par Elliot et Whipple (1940) ont prouvé qu'on peut provoquer une forte baisse des plaquettes sans que ne survienne une hémorragie. Pour que le saignement se produise, il faut injecter à l'animal de laboratoire une substance lésant les capillaires. Ainsi donc, du moins au laboratoire, la thrombopénie ne suffirait pas à causer l'hémorragie. De son côté, MacFarlane (1941) attribue une grande importance au défaut de contractilité des capillaires. On sait qu'après une blessure, les capillaires se contractent immédiatement, ce qui a pour double avantage de diminuer considérablement la perte de sang et de favoriser la coagulation intravasculaire. Observant à la loupe les réactions des capillaires, l'auteur a trouvé

qu'elle ne se faisait pas, ou très peu, dans les cas de maladie de Werlhof et des autres thrombopénies.

On a tenté de réunir les concepts de thrombopénie et de troubles vasculaires. La thrombopénie ne proviendrait pas d'un défaut de production mais de la consommation énorme de plaquettes, ces dernières ne pouvant suffire en nombre à obstruer les innombrables brèches vasculaires. D'autres supposent qu'un même trouble endothélial, atteignant à la fois la moelle et les vaisseaux rendrait compte et de la thrombopénie et de la fragilité vasculaire.

3° *L'action de la splénectomie :*

En 1917, Kaznelson, alors étudiant en médecine, propose la splénectomie comme traitement de la maladie de Werlhof. Inspiré par les idées de Frank, il voyait dans la rate l'organe destructeur des plaquettes. Ce fut le point de départ d'une thérapeutique excellente et, bien entendu, de plusieurs hypothèses. Plusieurs auteurs, tels Doan, Dameshek rangent la thrombopénie essentielle parmi les maladies par hypersplénisme. Sous le terme général de syndrome hypersplénique, on réunit un groupe d'affections attribuées à un fonctionnement exagéré et anormal de la rate. Doan et son école expliquent la maladie de Werlhof par une « séquestration » élective des plaquettes dans les trabécules spléniques, suivie de destruction *in situ*. Ainsi la rate devient le cimetière des thrombocytes après avoir été considérée comme le cimetière des globules rouges. Par contre, d'autres auteurs, tel Dameshek, n'admettent point ce rôle local de la rate et s'appuient sur des constatations histologiques : les examens des rates enlevées ne confirment pas les opinions de Doan. On sait que l'aspect histologique n'a rien de bien spécifique. Retenant le rôle primordial de la rate, mais opposés aux idées de Doan, divers auteurs ont envisagé la question sous un autre angle. Troland et Lee (1941) ont extrait d'une rate enlevée chez un purpurique, une substance qui, injectée au lapin, produit une thrombopénie. A cet agent, ils donnent le nom de *thrombocytopen*. Ces travaux n'ont pas été confirmés. Dameshek favorise plutôt la notion d'une inhibition médullaire d'origine splénique. Une substance, sécrétée dans la rate, viendrait troubler le fonctionnement de la moelle osseuse. Des expériences récentes

(Harrington et ses coll., 1951) sont venues appuyer l'hypothèse d'une substance thrombopénisante circulant dans le sang des purpuriques. L'injection de sang d'un malade atteint de maladie de Werlhof à des sujets normaux amène chez eux une baisse considérable des thrombocytes, un purpura et, dans la moelle, des signes d'immaturation mégacaryocytaire quasi superposables à ceux qu'on observe chez les sujets malades. Quant à la substance, on ne saurait dire si son action est chimique ou hormonale.

4° *Les anticorps antiplaquettes :*

Des observations récentes ont jeté une lumière nouvelle sur la pathogénie de la maladie de Werlhof. C'est la conception immunologique.

Les expériences de Bedson (1922, puis 1925) avaient montré la possibilité de provoquer chez l'animal un purpura thrombocytopenique typique par l'injection de sérum antiplaquettes. Evans (1951), frappé par l'association assez fréquente d'anémie hémolytique acquise, à auto-anticorps, et de thrombocytopenie chez un même malade s'est demandé si le purpura ne serait pas dû, dans ces cas, à la production par l'organisme d'anticorps dirigés contre les plaquettes, comme un auto-anticorps, démontré hors de tout doute, détruit les globules rouges. Evans a mis en évidence les anticorps fixés sur les thrombocytes, selon une technique très délicate. Il semble bien démontré que certaines formes de thrombopénies sont rattachables à l'action d'un anticorps antiplaquettes et rentrent dans le cadre de l'immuno-hématologie. En pareil cas, la rate serait le principal organe produisant l'anticorps et non un organe de désintégration.

Si on tente de résumer cette question de pathogénie, on se trouve devant un dilemme. Des faits sont démontrés : thrombopénie, fragilité vasculaire, insuffisance médullaire, action de la splénectomie, présence d'agglutinines antiplaquettes. Mais comment concilier tout cela ? Il est possible qu'il y ait du vrai dans toutes les hypothèses soulevées. Ce que nous appelons maladie de Werlhof n'est pas nécessairement une entité unique. Il est possible qu'il s'agisse d'un syndrome où rentrent plusieurs maladies d'origine diverse. La clinique nous enseigne ces

différences : cas aigus fulminants, crise purpurique sans rechute, cas chroniques d'évolution classique, cas apparaissant tardivement, à la quarantaine. Les cas aigus, sans rechute, sont peut-être ceux où intervient un facteur thrombocytopéniant ayant ou n'ayant pas la nature d'un anticorps. Les cas chroniques qui réagissent bien à la splénectomie n'ont probablement rien à voir avec un mécanisme immunologique. C'est ici que l'hypersplénisme entre en jeu, soit par destruction locale, comme le veut Doan, soit par l'élaboration d'un facteur venant troubler le fonctionnement de la moelle, comme l'a supposé Dameshek.

LES THROMBOCYTOPÉNIES SECONDAIRES

Le groupe étiologique est vaste. Par sa fréquence la thrombopénie secondaire l'emporte de beaucoup sur la forme essentielle que nous venons d'étudier. Vouloir repasser une à une chacune des causes possibles de thrombopénie nous mènerait à de longues et fastidieuses considérations. Mieux vaut, croyons-nous, établir le problème dans ses grandes lignes.

I. — Une infinité de facteurs physiques, chimiques, biologiques et végétaux ont été incriminés. L'allure clinique est le plus souvent celle d'un drame éclatant subitement. L'étude de la moelle osseuse donne des résultats variables. Tantôt, c'est l'hypoplasie ou l'aplasie complète du tissu mégacaryocytaire qui frappe au premier coup d'œil. C'est ce qui se passe à la suite d'intoxication par des doses trop élevées d'un médicament ou encore après traitement excessif aux rayons X. Tantôt, l'aspect se rapproche de celui qu'on voit aux purpuras essentiels : moelle bourrée de mégacaryocytes non-fonctionnels. Une forte éosinophilie médullaire complète le tableau et servirait, selon Revol, à distinguer ces purpuras à cause connue de la maladie de Werlhof dont l'image médullaire est si rapprochée. Ces aspects différents du myélogramme, désertique dans un cas, hyperplasique dans l'autre, laissent soupçonner que les facteurs nocifs peuvent agir de deux manières : comme toxiques vrais, dans le cas des irradiations excessives ou du benzol, ou comme générateurs d'un mécanisme allergique. Pour ce qui concerne les purpuras médicamenteux, le mécanisme allergique semble le plus probable. Dans la plupart des observations le purpura est survenu après absorption de

médicaments habituellement bien tolérés, administrés à doses non-toxiques. Soulignons que les médicaments incriminés sont utilisés chaque jour chez des centaines de patients et que seulement un très petit nombre d'entre eux sont intolérants. Tout se passe comme si un facteur de sensibilité individuelle devait exister préalablement. Quoiqu'il en soit, un mécanisme allergique est fort probable dans certaines thrombopénies médicamenteuses. L'allure clinique vient étayer cette conception. Citons le cas du purpura au *Sedormid*. Voici l'histoire classique : un patient absorbe du *Sedormid* pendant des semaines ou des mois sans aucun accident puis, un jour, après une période d'abstinence plus ou moins prolongée, la prise d'une ou de deux doses du remède déclenche un purpura aigu, à symptomatologie bruyante, presque toujours grave. Le même ordre de faits a été observé avec les sulfamides et les arsenicaux.

Des études récentes d'Ackroyd, en 1949, et de Larson (1953) sont venues éclaircir la question d'un jour nouveau. Ackroyd a étudié le sang de patients guéris d'un purpura au *Sedormid*. *In vitro*, il montre que l'addition d'une faible quantité de *Sedormid* au sang de ces malades, à une concentration identique aux doses ordinaires, produit une agglutination et une lyse de leurs plaquettes et l'irrtractilité du caillot, phénomènes dus à un facteur plasmatique agissant sur les plaquettes en présence de *Sedormid*.

Larson (1953) a étudié le purpura à la quinidine. On avait donné le médicament à une patiente en tachycardie paroxystique. Au bout de quelques semaines de traitement, un purpura généralisé apparaît. On cesse la médication et la patiente voit son purpura disparaître. Pour s'assurer que la quinidine était bien en cause, Larson fit prendre une dose de 0,20 g du médicament à sa malade. Deux heures après, le décompte plaquettaire passait de 325,000 qu'il était à 25,000. *In vitro*, comme Ackroyd l'avait fait pour le *Sedormid*, il prouva que la quinidine, en présence d'un élément sérique, donne naissance à un facteur anti-plaquettaire, responsable en dernière analyse des manifestations hémorragiques.

Ces constatations montrent :

1° Que les médicaments n'ont pas agi en inhibant la production de thrombocytes à partir des mégacaryocytes : baisse de 300,000 en deux

heures alors que la production normale des plaquettes par la moelle se fait à un rythme de 4,000 par heure, soit environ 100,000 par vingt-quatre heures ;

2° Que l'agent n'attaque pas les plaquettes directement mais qu'il a besoin, pour manifester son action, de l'intervention d'un facteur sérique.

Larson suppose que, dans son cas, la quinidine a joué le rôle d'un haptène, produisant un état de sensibilisation chez la malade et une élaboration d'anticorps. Les plaquettes seraient là-dedans, le *shock-tissue*.

De tels phénomènes confinent à l'allergie et à l'immunologie. Ils confirment l'opinion qui veut que les médicaments n'agissent pas toujours de façon toxique et qu'ils peuvent produire un état allergique (ou immunologique) en terrain vulnérable.

II. — Un purpura thrombocytopénique comportant tous les éléments du syndrome peut se rencontrer dans plusieurs maladies du sang. Ici, il s'agit d'une atteinte directe de la moelle. C'est le cas du purpura des leucémies aiguës, des leucémies chroniques à leur phase avancée, des métastases dans la moelle, du myélome multiple et de la myélosclérose. Toutes affections qui envahissent la moelle et y étouffent la croissance des cellules normales. Le tableau clinique et le myélogramme tranchent le diagnostic. Un même syndrome se voit dans les aplasies médullaires, où il s'ajoute à l'anémie et à la neutropénie. Il ne faut pas oublier une cause importante de thrombopénie : l'anémie pernicieuse de Biermer non traitée.

III. — La thrombopénie peut encore survenir dans les affections où la rate est augmentée de volume : maladies de Banti, de Felty, de Gaucher. On parle d'hypersplénisme secondaire. Tantôt isolée, la plaquettopénie s'associe parfois à l'anémie et à la neutropénie.

IV. — Enfin, les infections peuvent être responsables de thrombopénie. Nous avons observé un purpura généralisé au cours d'une tuberculose miliaire, au cours d'une staphylococcémie avec abcès cérébral. Le tableau II résume les principales causes connues de thrombopénie.

TABLEAU II

Étiologie des purpuras thrombocytopéniques

A — ESSENTIEL OU PRIMITIF : maladie de Werlhof.

VARIANTES : $\left\{ \begin{array}{l} \text{purpura thrombocytopénique thrombosant ;} \\ \text{purpura hémorragique avec lymphocytose (Minot).} \end{array} \right.$

B — SECONDAIRES :

1. — *Agents chimiques, végétaux, physiques, biologiques :*

- a) Chimiques : arsenicaux organiques, sédormid, sels d'or, benzol ;
probablement : gardénal, dinitrophénol, quinine, ergot, bismuth,
iode, teintures à cheveux, sulfamidés, streptomycine, tridione.
- b) Végétaux : aliments.
- c) Physiques : rayons X et autres formes d'irradiation, coup de chaleur.
- d) Biologiques : venins, brûlures étendues, vaccins.

2. — *Maladies du sang :*

- a) Leucémies.
- b) Anémies : aplastique, myélophtisique, pernicieuse.
- c) Maladies de la rate : Banti, Gaucher, Felty, ictère hémolytique.

3. — *Infections :* septicémie, maladie d'Osler, typhus, tuberculose aiguë, lupus érythémateux disséminé, sarcoïdose, etc.

En résumé, nous avons étudié les purpuras thrombocytopéniques. Les mécanismes pathogéniques ont surtout retenu notre attention. Primitifs ou secondaires ces purpuras soulèvent de grands problèmes de pathologie générale. Leur étude ouvre des horizons sur des questions non spécifiquement hématologiques. On tend de plus en plus à considérer la thrombopénie, qu'elle soit essentielle ou secondaire, comme une réaction particulière à des agressions multiples, fort différentes les unes des autres quant à leur origine et à leur nature.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. ACKROYD, J.-F., *Clin. Sci.*, **7** : 249, 1949.
- 2. BEDSON, S. P., *Jour. Pathol. and Bacteriol.*, **25** : 94, 1922.
- 3. BIZZOZERO, G., *Arch. ital. de biol.*, **121** : 188, cité in TOCANTINS (21).

4. DAMESHEK, W., et MILLER, E. B., *Blood*, **1** : 27, 1946.
 5. DONNÉ, A., *Compt. rend. Acad. sci.*, **14** : 366, 1942.
 6. ELLIOTT, R. H. E., et WHIPPLE, M. A., *J. Lab. and Clin. Med.*, **26** : 489, 1940.
 7. EVANS, R. S., et coll., *Arch. Internal Med.*, **87** : 48, 1951.
 8. FRANK, *Berl. Klin. Woch.*, 1915, cité in REVOL, (17).
 9. HARRINGTON, W. J., et coll., *J. Lab. and Clin. Med.*, **38** : 1, 1951.
 10. HAYEM, G., *Arch. de phys. norm. et path.*, **5** : 692, 1878.
 11. KRAUSS, Inaugural dissert., Heidelberg, 1883, cité in TOCANTINS (21).
 12. LARSON, R. K., *Blood*, **8** : 16, 1953.
 13. LIMARZI, L. R., et SCHLEICHER, E. M., *J.A.M.A.*, **114** : 12, 1940.
 14. MACFARLANE, R. G., *Quart. Jour. Med.*, **10** : 1, 1941.
 15. OSLER, W., et SCHAEFER, E., *Centr. Med. Wissench.*, **11** : 577, 1973, cité in TOCANTINS (21).
 16. POLOWE, D., *J.A.M.A.*, **124** : 771, 1944.
 17. REVOL, L., Étude critique des diathèses hémorragiques d'origine plaquettaire. Les thrombocytopathies constitutionnelles, in Actualités hématologiques, *J. Doin*, Paris, 1951.
 18. RUSHMORE, S., *Am. J. Obst. and Gynec.*, **10** : 553, 1925.
 19. SINGER, K., et coll., *Blood*, **5** : 434, 1940.
 20. SLAUGHTER, D. P., et coll., *Arch. Surg.*, **63** : 132, 1951.
 21. TOCANTINS, L. M., *Blood*, **3** : 1073, 1948.
 22. TROLAND, C. E., et LEE, F. C., *J. Lab. and Clin. Med.*, **26** : 1266, 1941.
 23. WEIL, P.-E., et ISCHWALL, *Bull. soc. méd. hôp. Paris*, (16 oct.) 1925.
 24. WINTROBE, M. N., *Clinical hæmatology*, Lea & Fibiger, Philadelphie 1950.
 25. WRIGHT, J. H., *Boston Med. and Surg. Jour.*, **154** : 643, 1906.
-

PHYSIQUE MÉDICALE

LA NATURE DES ISOTOPES *

par

Larkin KERWIN, D.Sc.

*professeur agrégé à la Faculté des sciences
de l'Université Laval*

I. — LA NATURE DES ISOTOPES

a) *Isotopes stables :*

Il y a quelques années les nouvelles des premières explosions dites « atomiques » furent accompagnées du sentiment que nous inaugurons une nouvelle ère dans l'histoire de l'homme. Du point de vue militaire et industriel on a peut-être exagéré, mais il est certain que l'élan donné à la recherche pendant la guerre a produit une révolution dans les méthodes des sciences biologiques. Il est donc essentiel de se mettre au courant de cette révolution ; et, des symposiums comme celui de l'ACFAS cet automne contribueront sans aucun doute au bien-être de l'humanité plus que les extravagances de Bikini. Une excellente introduction à l'étude des dernières techniques des recherches biologiques employant les

* Contribution au Symposium de l'ACFAS sur *Les isotopes radioactifs et la recherche biologique*, (octobre), 1953.

isotopes serait de considérer quelques notions fondamentales sur leur nature, sur leur production et sur leur emploi.

Au début de notre siècle, il était bien établi que tout corps est composé d'un nombre relativement faible de substances fondamentales que l'on appelait éléments. Ainsi, le carbone, l'oxygène et le magnésium font partie d'un grand nombre de composés mais ne peuvent pas eux-mêmes être décomposés par les méthodes ordinaires de la chimie. En général, chaque élément a ses caractéristiques très spécifiques.

Cependant, vers 1910, par ses expériences sur la radioactivité, Soddy démontrait qu'il existe plusieurs éléments qui possèdent les mêmes propriétés chimiques. Ainsi, le radium D, le thorium B et le plomb demeurent inséparables par l'analyse chimique. Cette notion était confirmée par Thomson qui démontrait qu'un échantillon de néon, chimiquement pur, est en réalité formé de deux éléments, identiques en première approximation, sauf pour leur poids atomique. Des travaux subséquents, notamment ceux d'Aston (1), confirmaient cette hypothèse pour chacun des éléments. Nous employons, dès lors, le mot *élément* pour désigner chaque famille des substances de même nature chimique, et le mot *isotope* pour distinguer entre eux les membres de cette famille.

Comme point de départ d'une théorie d'isotopes très simplifiée, considérons que chaque atome est composé de protons, de neutrons et d'une énergie de liaison.

Pour bâtir des atomes à partir de ces blocs, on peut commencer avec un neutron, un proton et un peu d'énergie de liaison. On trouve alors un noyau stable, appelé deutérium, et ceci peut être interprété comme indiquant qu'il existe de grandes forces entre le proton et le neutron. Un pas logique serait de tenter une construction de deux protons et deux neutrons et, en effet, ceci nous donnerait un autre atome stable que nous appellerions hélium. Ainsi, en ajoutant les protons et les neutrons deux par deux, on obtient plusieurs atomes stables tels que le lithium, béryllium, bore, carbone, azote, etc. Donc, comme l'indique la figure 1, si l'on fait un graphique du nombre de protons en fonction du nombre de neutrons, on trouve des atomes stables sur une ligne dont la pente est de 45° . A partir du point Cr, la ligne commence à

ISOTOPES STABLES

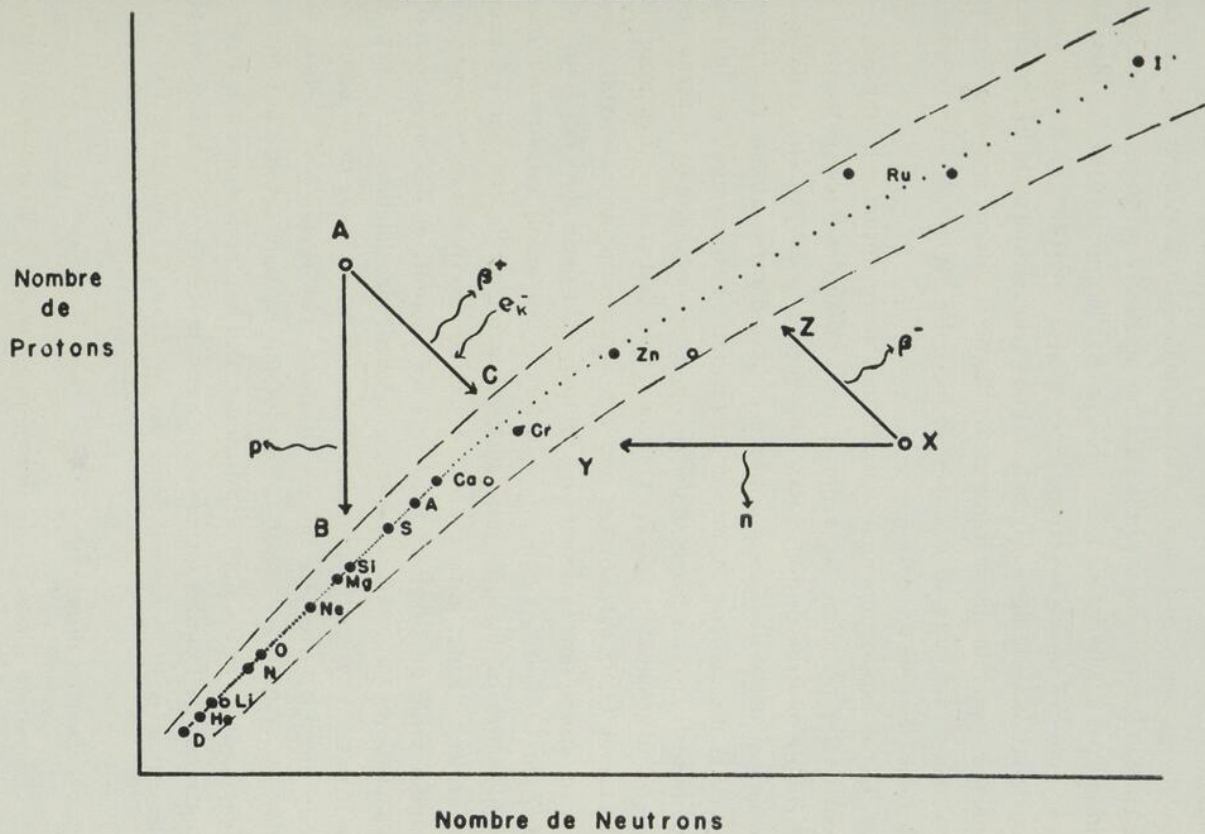


Figure 1.

s'incliner vers les neutrons. Notre théorie explique ce fait en faisant allusion aux forces électrostatiques entre les protons. Ceux-ci, ayant une charge positive, se repoussent mutuellement suivant la théorie classique de Coulomb. Lorsqu'il s'agit de quelques protons, ces forces ne nuisent pas à la liaison de l'ensemble, mais si leur nombre est considérable, la somme des forces électrostatiques pourrait détruire un atome sur la continuation de la ligne originale. Pour achever une stabilité, on ajoute quelques neutrons qui élargissent le volume et diluent les forces électrostatiques. Et alors on continue la ligne des atomes stables jusqu'aux éléments les plus lourds.

Cette explication nous fournit une autre notion. L'addition des neutrons ne peut être accomplie que s'il existe des forces entre neutron et couple neutron-proton. Par conséquent, on devrait être capable de revenir au début de notre graphique, et bâtir d'autres atomes en ajoutant ici et là un neutron et même un proton. Par exemple, au lithium, composé de trois neutrons et de trois protons, on ajoute un neutron pour former un atome de masse 7. On trouve que c'est stable. Les propriétés chimiques étant déterminées par le nombre de protons, on voit que ce nouvel atome sera également du lithium. On parle alors des isotopes 6 et 7 du lithium. Ainsi, on peut former un grand nombre d'atomes stables près de la ligne initiale, dans la région limitée par les lignes pointillées. Entre autres, l'effet des forces électrostatiques empêche la bande stable de s'incliner trop vers les protons, et des considérations d'énergie de liaison maximum l'empêchent de s'incliner trop vers les neutrons. Il y a aussi plusieurs positions à l'intérieur de la bande qui sont instables pour les mêmes raisons — par exemple il n'existe pas d'atome stable de masse 5. En tout, on connaît aujourd'hui environ deux cent quatre-vingts (2) isotopes stables, appartenant à environ quatre-vingts familles ou éléments : une moyenne de 3,5 isotopes par élément, avec un minimum de un isotope et un maximum de dix.

b) Isotopes instables :

La notion d'énergie de liaison nous amène à la considération des isotopes radioactifs. Ceux-ci sont des isotopes instables qui cherchent à se stabiliser par un changement dans le nombre de leurs constituants,

la nature de ces constituants ou l'énergie de liaison. Pour illustrer, revenons à la figure 1. Si, pour un instant, nous réussissons à rassembler un atome dans la région A de la figure (c'est-à-dire avec trop de protons) l'instabilité sera considérable et l'atome cherchera à rejoindre la bande de stabilité, soit en émettant des protons pour aller vers B, soit en changeant des protons en neutrons pour aller vers C. Dans le premier cas, il y aura émission de protons, dans le deuxième, émission de charges positives ou positrons. De même, un atome formé en X (c'est-à-dire avec trop de neutrons) sera également instable et cherchera à rejoindre la région stable en perdant des neutrons pour se diriger vers Y, ou en changeant des neutrons en protons pour aller vers Z. Dans le premier cas il y aura émission des neutrons et dans le second, émission des électrons ou particules bêta.

Même si un atome a pu régler ses problèmes de constitution, il reste parfois avec des excès d'énergie. On dit que l'atome est excité, et il se tranquillise ordinairement par l'émission d'un ou de plusieurs photons d'énergie pure que nous appelons rayons gamma (γ).

En plus, vers les régions de masse élevée, les quantités d'énergie en jeu sont telles que les réajustements ont lieu par grandes étapes, et l'on voit souvent l'éjection de quatre unités de masse simultanément en forme de noyau d'hélium ou particule alpha (α).

Certains isotopes sont moins instables que d'autres. Ils prennent plus de temps à se décider à effectuer les transformations nécessaires pour devenir stables. Il est impossible de prédire le moment de désintégration d'un atome individuel, mais chaque espèce a une certaine probabilité de désintégration et une moyenne utile en est donnée par la notion de demi-vie. La décroissance est exponentielle et ainsi après une demi-vie il ne reste que la moitié des atomes initiaux ; après deux demi-vies il ne reste que le quart, après trois demi-vies, le huitième, et ainsi de suite.

II. — LES ISOTOPES EN BIOLOGIE

a) Schéma d'emploi :

Ces isotopes qui sont radioactifs possèdent deux caractéristiques qui intéressent le biologiste. Premièrement, on peut déceler leur présence

par leur radiation, même si la quantité est chimiquement négligeable et souvent lorsque l'isotope est caché par une épaisseur considérable de matière. Donc, une faible quantité d'isotopes actifs ajoutés au mélange normal permet de suivre ceux-ci dans toutes leurs pérégrinations métaboliques. Deuxièmement, ces mêmes radiations sont susceptibles de produire par ionisation des changements dans le milieu où elles passent. Alors, nous avons un agent dont l'effet thérapeutique peut être considérable. Ces deux caractéristiques permettent une division des usages des isotopes actifs en biologie tel qu'il est indiqué dans le tableau suivant, traduit de Dougherty (3).

TABLEAU

Usage des isotopes

I. — COMME INDICATEURS

A. — *Études métaboliques*

1. Les constituants des tissus :
 - a) L'eau,
 - b) Les minéraux,
 - c) Les substances organiques ;
2. Autres substances :
 - a) Études pharmaceutiques,
 - b) Études toxicologiques ;

B. — *Études de processus non-métaboliques*

1. Étude des cellules
2. Étude des corps étrangers :
 - a) Gaz dissous,
 - b) Colloïdes,
 - c) Organismes étrangers.

II. — COMME AGENTS PROPREMENT DITS

- A. — Effet de masse ;
 - B. — Effet de présence :
 1. En concentration anormale,
 2. Comme agents ionisants (thérapie).
-

b) Caractéristiques nécessaires :

Cette division est utile pour l'ordonnance des connaissances dans ce domaine, mais elle sert aussi à indiquer le vaste champ ouvert par l'emploi des isotopes. Le biologiste doit choisir parmi les sept cents isotopes radioactifs connus (2) celui qui répond le mieux aux exigences particulières de son problème. Donc l'isotope doit :

- a) Être un élément qui joue un rôle important dans le processus étudié ;
- b) Avoir une demi-vie assez longue pour faire des mesures et assez courte pour ne pas nuire aux exigences subséquentes ;
- c) Émettre la radiation désirée : gamma pour une détection facile, alpha ou bêta (β) pour une modification des tissus ;
- d) Ne pas avoir une fille radioactive qui faussera les mesures ;
- e) Être plutôt facilement disponible, à l'état de pureté chimique et avec une activité spécifique adéquate.

Cette dernière condition ne concerne pas le biologiste directement, mais influence tellement son choix que l'on doit maintenant considérer quelques-unes des méthodes employées pour la production des isotopes actifs.

III. — LA PRODUCTION DES ISOTOPES

a) Accélérateurs :

Pour obtenir un isotope radioactif d'un élément donné, on doit prendre le nombre nécessaire de protons et de neutrons et les assembler. Ordinairement, il est plus facile de prendre un isotope stable voisin de celui qui nous intéresse et d'ajouter les composants nécessaires. C'est ici que les difficultés commencent. Obtenir des protons, c'est facile (l'hydrogène étant abondant), mais leur charge positive est fortement repoussée par le noyau de l'isotope stable, et cela prend une énergie énorme pour effectuer la fusion désirée. Au contraire, l'addition des neutrons aux noyaux est facile, car il n'y a pas de charges électrostatiques en jeu, mais cette fois-ci, c'est le matériel qui manque — les neutrons libres ne sont pas abondants dans la nature. Quoique l'on ait inventé

plusieurs méthodes indirectes pour créer artificiellement des isotopes, quelques mots sur ces deux méthodes directes suffiront à illustrer la nature des techniques employées.

Pour attacher un proton de plus à un noyau stable dans le but de créer ainsi un noyau radioactif, il faut lui donner une grande énergie pour surmonter la barrière de champ électrique dû aux charges. Autrement dit, il faut lui donner une grande vitesse et le lancer ensuite sur l'atome stable. Ce dernier forme alors une cible que l'on bombarde avec un faisceau de protons très énergétiques. Ce qui occasionne la difficulté de la méthode — la charge du proton — indique aussi la solution. On accélère le proton à de grandes vitesses au moyen de champs électriques. Les accélérateurs qui fournissent ces champs ont des formes diverses. La plus directe est celle de Van der Graaf, qui accélère les particules entre deux électrodes maintenues à une grande différence de potentiel par sa méthode ingénieuse. Un autre instrument est l'accélérateur linéaire qui applique un même voltage plusieurs fois aux particules à mesure qu'elles traversent le tube de l'accélérateur. Ceci permet d'atteindre de grandes énergies sans l'emploi de voltages prohibitifs.

L'accélérateur par excellence du point de vue de la production utile d'isotopes cependant est le cyclotron, que nous voyons schématisé dans la figure 2.

Le faisceau de particules partant de la source F' est accéléré plusieurs fois par le même voltage appliqué périodiquement entre les deux électrodes D et D par la source de tension alternative $E-E$. Le faisceau est ramené à la région d'accélération après chaque impulsion par un trajet circulaire dans un champ magnétique normal à la page. Le faisceau accéléré est dévié par une troisième électrode A , et dirigé à travers la fenêtre B vers la cible C que l'on désire bombarder.

Notons qu'une fois les protons accélérés à des énergies suffisamment élevées pour pénétrer les noyaux des cibles et s'y accrocher, les problèmes ne sont pas tous résolus. Premièrement, l'absorption du faisceau par la cible produit d'énormes quantités de chaleur, et la cible doit être de nature à dissiper cette chaleur sans fondre — c'est-à-dire, être de préférence métallique. Deuxièmement, les protons frappent également tous les

isotopes de la cible, y compris les éléments du support. Donc un bombardement a l'habitude de produire plusieurs isotopes actifs, et il faut séparer ceux qui nous intéressent des autres. Cette séparation se fait par les méthodes chimiques ordinaires modifiées pour deux considérations spéciales :

a) La quantité d'isotopes formée est ordinairement négligeable du point de vue chimique, quoique l'activité puisse être énorme. Souvent on ajoute alors une petite quantité d'un isotope stable de notre produit afin de rendre les manipulations plus faciles. Naturellement, ceci donne

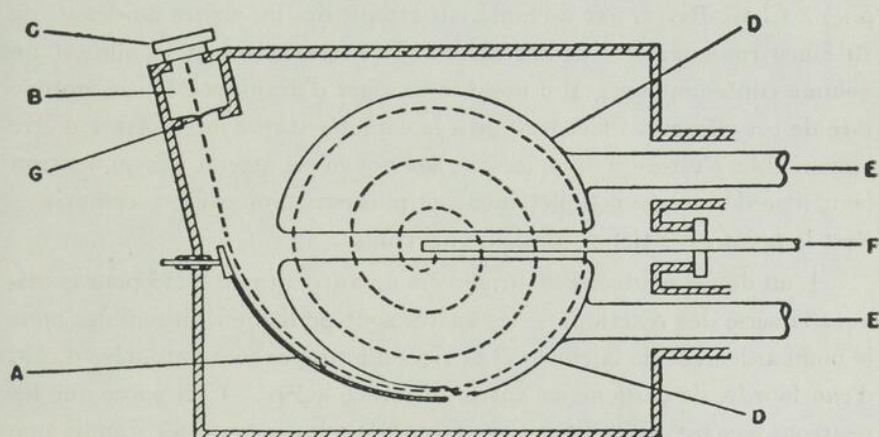


Figure 2.

un produit dont une fraction seulement est active, et cette dilution peut souvent nuire aux expériences projetées ;

b) L'activité de la cible bombardée est souvent telle qu'il faut faire toutes les manipulations chimiques par télécontrôle. Ceci ajoute non seulement au coût d'opération mais devient un problème sérieux quand l'isotope recherché a une demi-vie très courte.

b) La pile :

Une deuxième méthode de production directe d'isotopes consiste en l'addition de neutrons à des atomes stables. Ici, les énergies nécessaires sont minimales — un neutron avec une énergie d'une fraction de volt pénètre

très bien les cibles — mais il s'agit de trouver les neutrons. Avant la guerre, quelques sources faibles étaient connues. Il s'agissait surtout de neutrons venant des réactions nucléaires provoquées au préalable par les faisceaux de cyclotron ou autres accélérateurs ou par les rayons énergétiques du radium ordinaire.

Aujourd'hui, la source de neutrons sans rivale est la pile nucléaire. Comme le cyclotron, la pile produit ses neutrons grâce à une réaction nucléaire, mais avec deux différences importantes : la réaction a lieu naturellement sans l'aide de la machinerie compliquée de l'accélérateur, et la densité des neutrons produits est extraordinaire. Au centre de la pile, à Chalk-River, par exemple, on atteint des intensités au-dessus de 10^{13} neutrons par cm^2 et par seconde ! Essentiellement la pile est un volume contenant un grand nombre de tiges d'uranium 235, un isotope rare de cet élément. Cet isotope a la caractéristique intéressante d'être fissionnable, c'est-à-dire que lorsque son noyau est atteint par un neutron lent, il se désintègre complètement en plusieurs morceaux, y compris — c'est le point essentiel — plusieurs neutrons.

L'un de ces neutrons se dirige vers un autre atome U235 pour continuer la série des réactions — les autres sont perdus ou disponibles pour le bombardement de la cible. Les tiges d'uranium sont entourées d'eau, d'eau lourde, de carbone ou autre substance légère. Ceci parce que les neutrons venant de la fission sont énergétiques ou rapides, tandis que ceux qui produisent la fission et le bombardement de la cible doivent être lents. Les neutrons rapides sont alors ralentis par les collisions avec les atomes de faible poids atomique.

Ordinairement les pertes de neutrons par différentes voies sont telles que leur nombre disponible pour bombardements représente une faible fraction (moins de 0,1%) du total produit. La pile doit être entourée d'un réflecteur de neutrons pour diminuer les pertes et par un blindage efficace pour protéger les techniciens. Des réfrigérants circulent dans les tiges et autour du modérateur. On place les cibles à l'intérieur de la pile ou encore on permet à un faisceau de neutrons de s'échapper vers une cible extérieure.

Grâce au flux extraordinaire de neutrons, on peut produire dans la pile des quantités d'isotopes des millions de fois plus considérables que

ceux fabriqués avec le cyclotron, et pour une fraction seulement du coût de ces derniers. On voudrait produire tous les isotopes désirés par cette méthode, mais on est évidemment restreint aux réactions initiées par les neutrons, et celles provoquées par les protons, alphas, etc., sont alors impossibles par cette méthode. Il existe également des problèmes de séparation, quoique pas aussi difficiles qu'avec l'autre méthode. Pour illustrer, la réaction la plus répandue est celle où un neutron est absorbé par l'atome de la cible et celle-ci représente le produit final si l'on ignore pour le moment l'activité désirée de ce produit. Puisqu'il n'y a pas d'échange de charge, le produit est isotopique avec la cible et se trouve alors beaucoup dilué par celui-ci puisque l'on ne peut les séparer. Une façon ingénieuse de surmonter cette difficulté fut mise au point par Szilard et Chalmers (4). Leur technique consiste à incorporer l'élément-cible dans la pile sous forme de composé. Lorsqu'un atome est atteint par un neutron lent, le nouvel isotope ordinairement se trouve excité et émet un rayon gamma d'au moins plusieurs milliers de volts d'énergie. Cette énergie étant énormément plus grande que les énergies de liaison chimique, l'atome ordinairement se déplace du composé. Donc après la cuisson, tous les atomes non atteints sont encore sous forme de composé, tandis que leurs isotopes actifs sont sous forme élémentaire. Des techniques chimiques pour effectuer une analyse dans de telles circonstances sont bien connues.

Par l'ensemble de ces méthodes, on réussit à produire des isotopes actifs de tous les éléments et on trouve que tous ceux d'intérêt biologique ont des isotopes qui répondent bien aux exigences mentionnées plus haut, sauf deux — l'oxygène et l'azote. Dans ces cas-ci, les demi-vies sont trop courtes pour que les isotopes soient utiles. Heureusement les techniques d'analyse de séparation et d'analyse des isotopes stables sont bien avancées précisément pour ces deux éléments (5).

Environ quatre-vingts isotopes différents ont déjà servi à des expériences biologiques de première importance (3), et maintenant plusieurs sont, de routine, utilisés dans nos laboratoires. Cent cinquante autres ont les caractéristiques nécessaires et on ne peut douter qu'à l'avenir plusieurs se révéleront d'une grande utilité.

IV. — EMPLOIS USUELS

Nous avons discuté de la nature des isotopes et de leur production. Terminons en mentionnant quelques-uns des usages d'isotopes spécifiques par les biologistes et les médecins.

a) *Caractéristiques des plus populaires :*

Dans le tableau II nous voyons quelques caractéristiques d'isotopes souvent employés.

TABLEAU II

Isotopes employés en biologie

ISOTOPE	DEMI-VIE	RADIATION	EMPLOI
I-131	8,07 j.	β , 0,5 mev γ , 0,3 mev	Indicateur et agent efficace dans l'étude de la glande thyroïde
P-32	14,3 j.	β , 1,7 mev	Indicateur d'épithélioma, thérapie de polycythémie et de cancers superficiels
C-14	5,000 ans	β , 0,15 mev	Indicateur dans les systèmes organiques
Au-198	2,7 j.	β , 0,9 mev γ , 0,46 mev	Indicateur de forme colloïdale, relativement inerte.

L'iode 131 possède une demi-vie très commode, un rayon gamma qui permet sa détection et un rayon bêta comme agent actif. L'iode est près d'être l'isotope idéal du point de vue du biologiste.

Le phosphore 32 n'est pas moins utile en ce qui concerne son importance biologique, avec sa demi-vie de quatorze jours et sa radiation bêta puissante. Malheureusement il ne possède pas de radiation gamma ce qui permettrait son identification à travers des épaisseurs de tissus. Son

emploi est donc plus difficile mais il est d'une grande utilité dans la recherche et aussi comme agent actif.

L'or 198 est un exemple d'un isotope qui est utile en biologie parce qu'il est relativement inerte dans les tissus. De forme colloïdale, on peut l'introduire dans un organe sachant qu'il restera là et ne prendra pas part à des transformations. Donc, une irradiation locale est assurée et la demi-vie est très raisonnable ainsi que l'énergie du rayonnement bêta. Encore une fois nous sommes privés de l'avantage d'un rayon gamma.

Le carbone 14 nous montre que même les isotopes de longue vie peuvent être très utiles quoique cela complique énormément les dangers de contamination pendant la recherche.

Ces quatre isotopes illustrent bien la variété des caractéristiques qui rendent les isotopes radioactifs utiles en recherche biologique. En médecine, les applications sont plus restreintes mais on ne peut pas douter qu'elles se multiplieront constamment à mesure que la recherche fondamentale fournira les renseignements nécessaires.

b) Quelques emplois des isotopes les plus utilisés en médecine :

Sodium 24. Demi-vie 14,9 heures, rayons β de 1,4 mev max., rayons γ de 1,4 et 2,8 mev. Diagnostic des maladies vasculaires, détermination de l'endroit des amputations, mesure des liquides extracellulaires, radiographie.

Phosphore 32. Demi-vie 14,3 j., rayons β de 1,7 mev. max. Diagnostic des cancers du sein et du cerveau, thérapie de préférence de certaines leucémies, thérapie des cancers superficiels, mesure du volume du sang, thérapie des cancers du sein.

Fer 59. Demi-vie 46 j., rayons β de 0,26 et 0,46 mev, rayons γ de 1,1, 1,3 mev. Mesure du volume du sang.

Cobalt 60. Demi-vie 5,3 ans, rayons β de 0,3 mev, rayons γ de 1,1 et 1,3 mev. Thérapie générale. Le cobalt 60 remplace le radium pour tout traitement et les effets de ses radiations sont à peu près identiques à ceux de ce dernier. Il jouit de plusieurs avantages dont le moindre n'est pas son coût très bas.

Zinc 63. Demi-vie 38 min., rayons β de 2,3, 1,4 mev. max., rayons γ de 2,6, 1,9, 0,9 mev. Thérapie du cancer du péritoine.

Strontium 89. Période 54 jours, rayons β de 1,52 mev. Thérapie du cancer des os.

Iode 131. Demi-vie 8 j., rayons β de 0,6 et 0,25 mev max., rayons γ de 0,6, 0,37, 0,28 mev. Diagnostic des maladies de la glande thyroïde, thérapie de l'hyperthyroïdisme et de certains cancers avec métastases, diagnostic des tumeurs du cerveau.

Or 198. Demi-vie 2,7 jours, rayons β de 0,96 mev max., rayons γ de 0,41 mev. Thérapie des tumeurs avec métastases et de certaines leucémies.

Il est à noter que les isotopes mentionnés ont des applications diagnostiques ou thérapeutiques. Les applications en recherche médicale concernent plus de quatre-vingts isotopes qui ont déjà fourni des renseignements sur la nature et les causes de plusieurs maladies.

BIBLIOGRAPHIE

1. ASTON, F. W., Mass spectra and isotopes, *Longman's, Green and Co.*, New-York, 1942.
 2. SEABORG, G. T., et PERLMAN, I., *Rev. Mod. Physics*, **20** : 585, 1948.
 3. SIRI, W., Isotopic tracers and nuclear radiations, p. 505 et seq., *Mc-Graw-Hill*, Toronto, 1949.
 4. POLLARD, E., et DAVIDSON, W., Applied nuclear physics, p. 141, *John Wiley and Sons*, New-York, 1942.
 5. BARNARD, G. P., Modern mass spectrometry, *The Institute of Physics*, London, 1953.
-

PHYSIOLOGIE EXPÉRIMENTALE

EFFET DU FROID ET DES RÉGIMES ALIMENTAIRES SUR LES ÉCHANGES RESPIRATOIRES DU RAT BLANC *

par

Louis-Paul CHÉNIER

*du Département de physiologie de la nutrition,
Institut de physiologie, Université Laval.*

III. DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES SUR LA THERMORÉGULATION DU RAT BLANC AU FROID —
INFLUENCE DU RÉGIME, DU JEÛNE ET DE L'ADAPTATION
SUR LE QUOTIENT RESPIRATOIRE
ET LE MÉTABOLISME

A. PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL :

a) Animaux :

Les animaux employés tout le long de cette deuxième phase expérimentale furent des rats blancs mâles de la lignée Wistar. A leur arrivée, ils furent gardés pendant quelques jours au régime de cubes à renards (*Purina*) pour permettre de rétablir leur poids. Puis ils furent formés en groupes de vingt-cinq à trente, pourvus de régimes purifiés, sucré

* Cf. *Laval Médical*, 19 : 243, (fév.) 1954.

ou grassex, et placés dans la chambre d'adaptation ou non, selon le cas, dans des cages métalliques individuelles.

A cause du grand nombre d'animaux qui devaient passer dans les appareils, il nous a été impossible de faire des mesures du quotient respiratoire et du métabolisme, à la fois avec des rats au régime sucré et au régime grassex. Les premières mesures furent entreprises avec des rats recevant un régime sucré, depuis le 16 février 1953 jusqu'au mois d'avril suivant, et celles avec un régime grassex (avec d'autres animaux) depuis le 22 avril 1953 jusqu'au début de juin. Selon Cori et Cori (20), le cycle hiver-été et été-hiver a une influence sur le quotient respiratoire des rats à cause de l'excrétion des corps cétoniques plus abondante en été. Nous avons essayé de compléter nos expériences dans la première phase de ce cycle (octobre à mai) mais les déterminations des derniers rats furent terminés au début de juin. Cependant, nous n'obtenons jamais de quotients respiratoires aussi bas que les leurs, après vingt-six heures de jeûne ; ce qui peut indiquer que nos rats ne sont peut-être pas soumis exactement au même cycle : première phase plus longue ou retardée à cause des différences de la latitude, du climat ou autres, qui prévalent dans les deux localités (Buffalo et Québec).

Tous les rats malades ou accusant une mauvaise croissance furent éliminés, de même que ceux qui semblaient mal disposés après les gavages.

1. *Formation des groupes.* Le tableau V montre l'arrangement des quatre groupes de rats et des vingt-quatre traitements différents qui leur ont été imposés subséquemment et qui constituent les variables de l'expérience présente. Voyons chacun de ces traitements dans leur ensemble :

2. *Les régimes purifiés.* Le tableau VI nous donne la composition des deux régimes sucré et grassex imposés à nos animaux. Ces régimes sont légèrement différents de ceux que nous employions pour nos études précédentes. Nous avons plutôt voulu, en les modifiant, nous rapprocher davantage des conditions expérimentales de Roberts, Samuels et Reinecke (109) quant à la composition des régimes.

Notons que le régime sucré tire près de 82 pour cent de son énergie du sucrose et seulement 2,4 pour cent de l'huile. Le régime grassex fournit plus de 73 pour cent de son énergie de l'huile de germe de blé, de

TABLEAU V

Arrangement des groupes et des sous-groupes de l'expérience

RÉGIME SUCRÉ.....	Non adaptés au froid (I)	à 29°C. { à 5°C. {	{ { a) sans gavage b) gavage au maltose c) gavage à l'huile d) sans gavage e) gavage au maltose f) gavage à l'huile
	Adaptés au froid (J)	à 29°C. { à 5°C. {	{ { g) sans gavage h) gavage au maltose i) gavage à l'huile j) sans gavage k) gavage au maltose l) gavage à l'huile
RÉGIME GRAISSEUX....	Non adaptés au froid (K)	à 29°C. { à 5°C. {	{ { m) sans gavage n) gavage au maltose o) gavage à l'huile p) sans gavage q) gavage au maltose r) gavage à l'huile
	Adaptés au froid (L)	à 29°C. { à 5°C. {	{ { s) sans gavage t) gavage au maltose u) gavage à l'huile v) sans gavage w) gavage au maltose x) gavage à l'huile

Les lettres entre parenthèses indiquent le groupe ou le sous-groupe.

l'huile végétale (*Mazola*) et de la graisse végétale (*Crisco*), tandis que le sucrose ne livre que 11,1 pour cent, de l'énergie. La valeur énergétique des protéines est sensiblement la même dans les deux régimes.

Remarquons encore la teneur élevée du régime grasseux en matière inerte (*Cellu-Flour*) : 30 pour cent. Le volume de ce régime a été augmenté afin d'en réduire la consommation quotidienne et de prévenir ainsi des gains de poids supérieurs à ceux enregistrés par les rats soumis

TABLEAU VI

Composition des régimes

INGRÉDIENTS	POIDS EN G	CALORIES	POURCENTAGE DES CALORIES
<i>Régime sucré :</i>			
Huile de germe de blé.....	1,0	9	2,4
Caséine.....	15,0	60	15,7
Cellulose (<i>Cellu-Flour</i>).....	1,0		
Sels minéraux *.....	4,0		
Mélange de vitamines **.....	1,0		
Sucrose.....	78,0	312	81,9
	100,0	381	100,0
<i>Régime gras :</i>			
Crisco.....	35,0	315	51,3
Huile végétale (<i>Mazola</i>).....	10,0	90	14,7
Huile de germe de blé.....	5,0	45	7,3
Caséine.....	24,0	96	15,6
Cellulose (<i>Cellu-Flour</i>).....	30,0		
Sels minéraux *.....	6,1		
Mélange de vitamines **.....	1,5		
Sucrose.....	17,0	68	11,1
	128,6	614	100,0

Nous avons accordé des valeurs énergétiques grossières aux aliments : lipides : 9 cal./g ; sucre : 4 cal./g ; protéines : 4 cal./g.

* Sels minéraux : modification Wesson du mélange de Osborne et Mendel (124).

** Mélange vitaminique du tableau II.

au régime hydrocarboné. Nous avons comparé ces deux rations quant à leur efficacité pour la croissance des rats (étude non publiée) et nous avons établi à environ 30 pour cent, la masse de cellulose à ajouter au régime lipidique pour obtenir des gains de poids semblables avec les deux régimes. A cause de ce plus grand volume, il nous a fallu augmenter le

pourcentage du mélange de vitamines à 1,5 et celui des sels minéraux à 6,1.

Étant donné que les cubes pour renards (*Purina*) sont fortement hydrocarbonés, la période d'adaptation au régime sucré fut d'une semaine ou plus. Mais les rats au régime grasseux furent gardés plus de trois semaines à ce régime avant le début des déterminations dans les appareils. Les animaux avaient dans leurs cages individuelles un de ces régimes et de l'eau *ad libitum*.

3. *Adaptation au froid.* Au moment où les rats étaient formés en groupes et recevaient leurs régimes, ceux qui devaient être préalablement adaptés étaient placés dans une chambre froide, à la température de $8,5^{\circ} \pm 1,5^{\circ}\text{C}$. pour toute la durée de l'expérience. Nous avons choisi cette température de façon que les animaux ne frissonnent pas et qu'ainsi ils ne s'habituent pas à brûler des sucres [Kayser (67)]. Les rats non adaptés étaient gardés à la température de $22^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Aucune détermination ne fut faite chez les animaux adaptés avant la fin de leur troisième semaine d'adaptation au froid. Selon Gélino (34), Schwabe, Emery et Griffith (114), Ring (107 et 108) et Adolph (2), cette période de temps est suffisante pour l'adaptation des rats gardés à cette température.

4. *Exposition au froid.* Dans le but d'étudier l'effet du froid sur le quotient respiratoire, nous avons fait des déterminations sur ces animaux aux deux températures de 29°C . [température de la neutralité thermique du rat, d'après Benedict (13)] et de 1°C ., suivant qu'ils étaient à jeun (sans gavage) ou qu'ils recevaient un gavage de sucre ou d'huile.

5. *Jeûne et gavages.* Dans tous les cas les animaux qui devaient servir aux déterminations ont subi un jeûne de vingt-six heures. Selon Kingdom, Bunnell et Griffith (85), c'est vers ce moment du jeûne que le quotient respiratoire atteint la valeur 0,74 et qu'il n'est plus sujet, comme après vingt-quatre heures, à remonter légèrement. Les rats adaptés furent retirés de la chambre froide et placés dans la même chambre que les non adaptés pendant la période de jeûne. Ceci dans le but de ne pas épuiser leurs réserves en glycogène hépatique dans le maintien de leur thermorégulation.

Les gavages stomacaux furent administrés après un jeûne de vingt-six heures, une heure avant le début de la détermination. Selon Pagé et Michaud (100), l'absorption maximum de l'huile de maïs se fait chez le rat environ deux heures après le gavage, tandis que Higgins (61) trouve un quotient respiratoire maximum pour le maltose (chez l'homme) entre une heure et une heure et demie après administration. Les gavages consistèrent exclusivement de maltose, à raison de 1,5 cm³ d'une solution à 67 pour cent de maltose pur par cent g de poids corporel et d'huile végétale (*Mazola*) à raison de 1 cm³ par cent g de poids corporel. La méthode employée pour administrer les gavages fut celle de Shay et Gruenstein (119) légèrement modifiée. Aucun anesthésique ne fut employé.

Le tableau VII montre les poids moyens (à jeun) et le nombre de rats de chaque sous-groupe.

b) Méthodes :

1. *Appareils pour la mesure des quotients respiratoires et du métabolisme.* Nous avons utilisé la méthode gravimétrique de Haldane, telle que décrite par Forbes, Kriss et Miller (31) que nous avons adaptée à nos conditions. Le système consiste (figure 2) en une batterie de purification de l'air de son eau et de son CO², composée d'une bouteille d'acide sulfurique *b*) pour barbotage, avec bouteilles à reflux [*a*) et *c*)], de deux colonnes d'absorption contenant de la chaux sodée indicatrice [*d*) et *e*)] et d'une autre colonne d'absorption contenant du sulfate de calcium indicateur [*Drierite f*)]. L'air ainsi purifié passe ensuite dans la chambre à métabolisme.

Cette chambre à métabolisme (figure 3) consiste en une chambre à réaction en Pyrex (*reaction kettle*) de 2,000 cm³ *n*) dans le fond de laquelle est placée une plaque de Pétri *p*) contenant du CaCl² (pour les mesures faites à 29°C. seulement) pour l'absorption de l'excès d'humidité de la chambre qui allait se condenser dans les tubes conducteurs. Le rat est placé dans une cage *o*) en treillis métallique (mailles d'un quart de pouce), avec couvercle, au-dessus de la plaque de Pétri. Le couvercle de la chambre livre passage à un thermomètre *q*), au tube de l'entrée de l'air et au tube de sortie de l'air qui est relié à un tube de caoutchouc

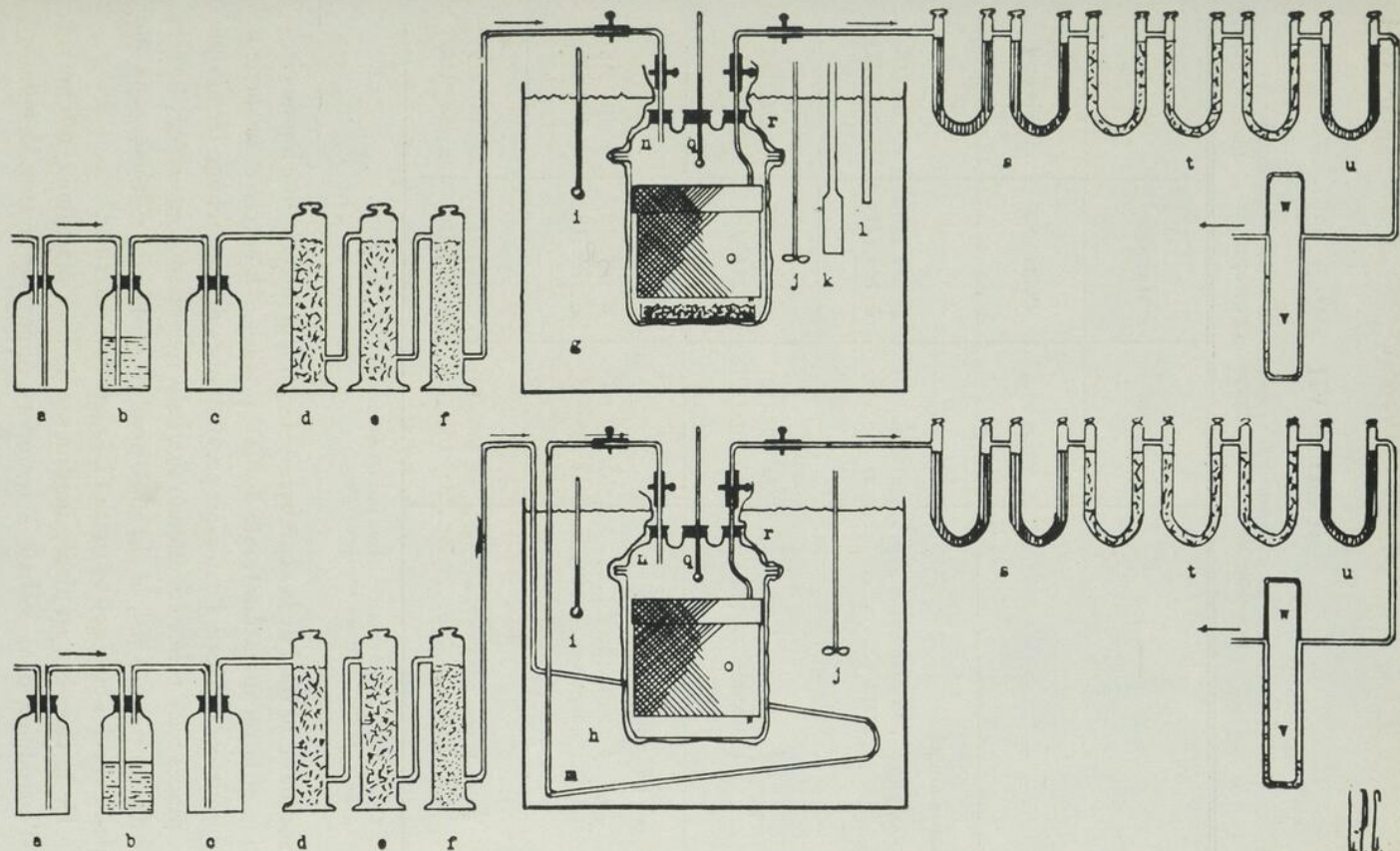


Figure 2.

L.P.C.

TABLEAU VII

Poids moyens (à jeun) au moment de la mesure du quotient respiratoire et nombre de rats dans chaque sous-groupe

	JEUNE	MALTOSE	HUILE
	Poids en g	Poids en g	Poids en g
RÉGIME SUCRÉ :			
29°C. { non adaptés.....	a) 166 (10)	c) 215 (19)	e) 204 (18)
{ adaptés.....	g) 258 (15)	i) 254 (21)	k) 255 (21)
5°C. { non adaptés.....	b) 156 (13)	d) 204 (17)	f) 204 (16)
{ adaptés.....	b) 261 (12)	j) 244 (18)	l) 246 (18)
RÉGIME GRAISSEUX :			
29°C. { non adaptés.....	m) 207 (15)	o) 185 (15)	q) 184 (16)
{ adaptés.....	s) 188 (15)	u) 183 (15)	w) 189 (15)
5°C. { non adaptés.....	n) 208 (15)	p) 183 (17)	r) 185 (17)
{ adaptés.....	t) 186 (15)	v) 173 (16)	x) 189 (14)

Les nombres entre parenthèses indiquant le nombre d'animaux. a), c), e), etc., sont les sous-groupes.

descendant au fond de la chambre, de façon à permettre une bonne circulation et la récupération totale du CO² produit. L'entrée et la sortie de l'air sont contrôlées à l'extérieur par des tubes de caoutchouc fermés par des pinces : les tubes conducteurs qui s'y relient sont également fermés par des pinces. Ainsi, la chambre peut être isolée du système, sans que celle-là ni celui-ci ne soient contaminés par l'air extérieur.

Cette chambre est placée dans un sac de tissu plastique r) qui permet de l'introduire dans le bain à température constante sans la mouiller,

évitant de grossières erreurs dans l'essuyage et le séchage. Pour les mesures à 29°C., nous avons un bain d'eau *g*) tenu à la température de $28,0^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. et, pour les mesures au froid, un appareil congélateur *b*) contenant un mélange eau-Prestone à $1,0^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Dans ce dernier cas, l'air circulait dans un serpentin *m*) plongé dans le liquide froid avant d'entrer dans la chambre à métabolisme. La température de l'atmosphère à l'intérieur de la chambre à la fin du séjour de deux heures a rarement varié hors de $5,0^{\circ}$ à $5,5^{\circ}\text{C}$. Les symboles *i*), *j*), *k*), et *l*) correspondent à un thermomètre, un agitateur, un élément chauffant et un thermostat.

L'air s'achemine ensuite vers une autre batterie d'absorption pour récupération des produits gazeux du métabolisme (figure 4). Elle est composée de deux tubes en U *s*) contenant de la ponce sulfurique (30 cm^3 d'acide sulfurique par 100 g de pierre ponce pulvérisée) pour l'absorption de l'eau et d'un ensemble de trois tubes en U *t*) contenant de la chaux sodée indicatrice et d'un tube en U *u*) contenant de la ponce sulfurique, pour l'absorption du gaz carbonique.

Un tube de verre à deux branches *v*) indiquant par différence de niveau le débit de l'air qui passe dans un capillaire *w*), nous sert d'indicateur de débit (gazomètre). Le courant d'air circulant fut fixé à 0,7 litre à la minute. La circulation est assurée par une pompe à air aspirante.

Afin d'acquiescer la certitude que la batterie de purification de l'air fut suffisante, nous avons fait l'essai d'absorption dans les tubes en U, de l'air circulant dans la batterie de purification. Les quantités d'eau et de CO_2 absorbées furent trouvées insignifiantes. Nous avons aussi vérifié l'absorption d'une quantité connue de CO_2 : l'absorption de CO_2 à 1°C . ne fut pas inférieure à celle à 29°C .

Afin d'assurer le plus haut degré d'étanchéité possible à l'appareil, tous les conduits et les joints permanents furent faits de tube de plastique *tygon*.

2. *Marche à suivre.* Les animaux qui doivent servir sont laissés quelques minutes dans leur cage dans la chambre à balances pour leur permettre de se reposer. Pendant ce temps, les tubes d'absorption en U sont pesés. Puis la cage du rat est introduite dans la chambre en verre, le couvercle est ajusté, toutes ouvertures fermées, et la température

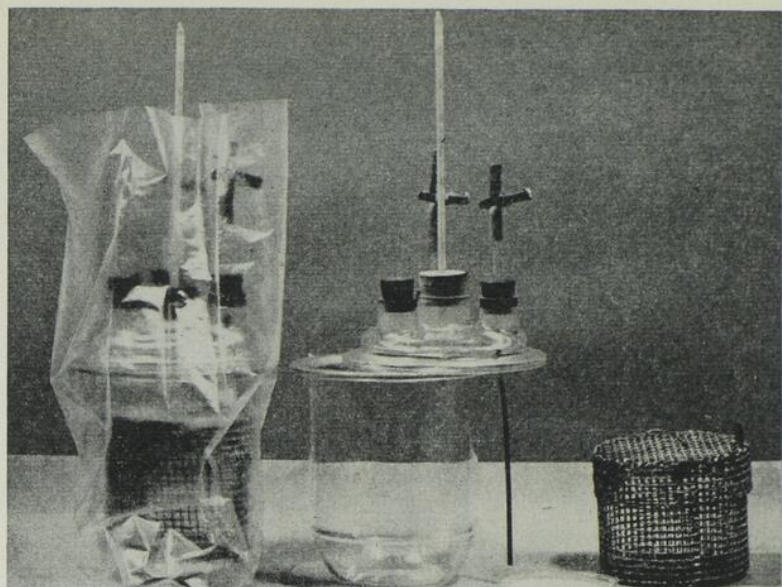


Figure 3. — Chambre à métabolisme prête à être placée dans un des bains à température constante ; chambre à réaction, plaque de Pétri contenant du CaCl_2 (pour les déterminations faites à 29°C .) et cage en treillis métallique pour recevoir le rat.

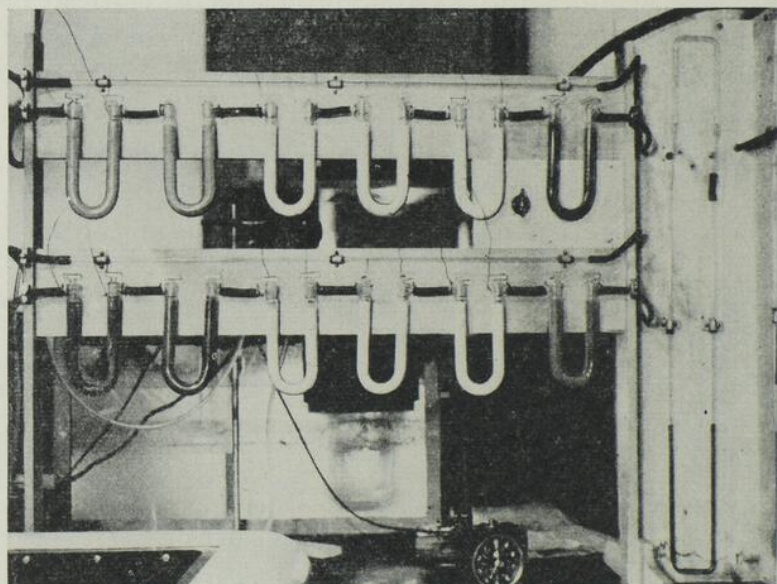


Figure 4. — Arrangements de tubes en U pour l'absorption des produits de la respiration et gazomètre employé. Au second plan, l'aquarium gardé à 28°C . contenant une chambre à métabolisme.

intérieure est immédiatement enregistrée. C'est le temps zéro de l'expérience. Le plus rapidement possible, en moins de cinq minutes, habituellement, la chambre est pesée (figure 5). Puis, elle est placée dans le sac de tissu plastique et plongée sous le liquide de l'un des bains à température constante, seules les embouchures du couvercle émergeant. Les tubes de conduite d'air y sont aboutés et le courant d'air établi soit environ à dix minutes du temps zéro.

Après deux heures (depuis la fermeture de la chambre pour la pesée initiale), le courant d'air est coupé, la température notée, la chambre sortie du bain et dégagée des conduits et du sac, mais le rat reste isolé de l'air extérieur par le jeu des pinces. Les tubes d'absorption sont pesés de même que la chambre. Dans le cas de la chambre retirée du bain froid, un éventail électrique permet d'assécher la paroi extérieure sur laquelle il y a condensation de la vapeur atmosphérique.

Les mêmes rats, quand ils doivent servir plus d'une fois, ne sont pas repris à moins de cinq jours d'intervalle. Les animaux adaptés retournent immédiatement à la chambre froide après la dernière pesée.

3. *Appareil pour la mesure de l'activité.* Étant donné les différences que nous observions parfois entre les animaux gavés et ceux à jeun, nous avons voulu vérifier si la suractivité de ces derniers n'était pas reponsable de l'augmentation de la consommation d'oxygène. Pour ce faire, nous avons imaginé l'appareil suivant (figure 6). Une cage en treillis métallique semblable à celle utilisée dans les chambres à métabolisme, est suspendue au bout de deux lames de scie à fer de douze pouces, appliquées l'une sur l'autre et elles-mêmes solidement attachées à une tablette et la dépassant de neuf pouces. Un appareil vibreur Harvard est fixé à l'extrémité d'une petite tige attachée verticalement au centre, sous la cage. Un faux-fond au dessus du vibreur reçoit les fèces et les urines. La lame de ressort du vibreur et la tige horizontale supportant la petite cuvette à mercure excèdent de sept pouces et demi leur point d'attache et sont séparées l'une de l'autre par une distance d'un pouce. Le poids sur la lame à ressort est fixé à deux pouces et demi du fil de contact suspendu au-dessus du mercure.

La cage contenant le rat au repos ainsi placée, la vis de réglage du niveau du mercure est ajustée pour que celui-ci touche à peine au fil de

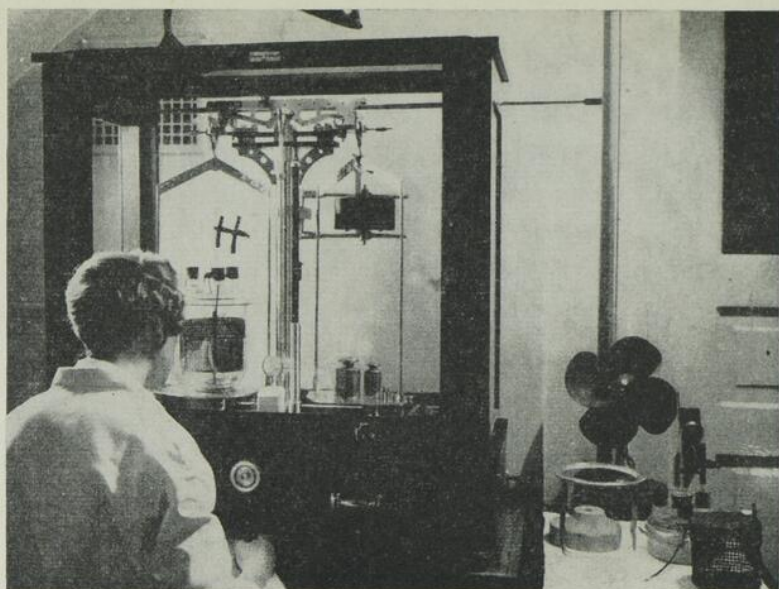


Figure 5. — Balance employée : marque *Seederer-Kohl-busch* ; capacité de 2000 g, précision de 0,1 mg, graduations au 0,2 mg.

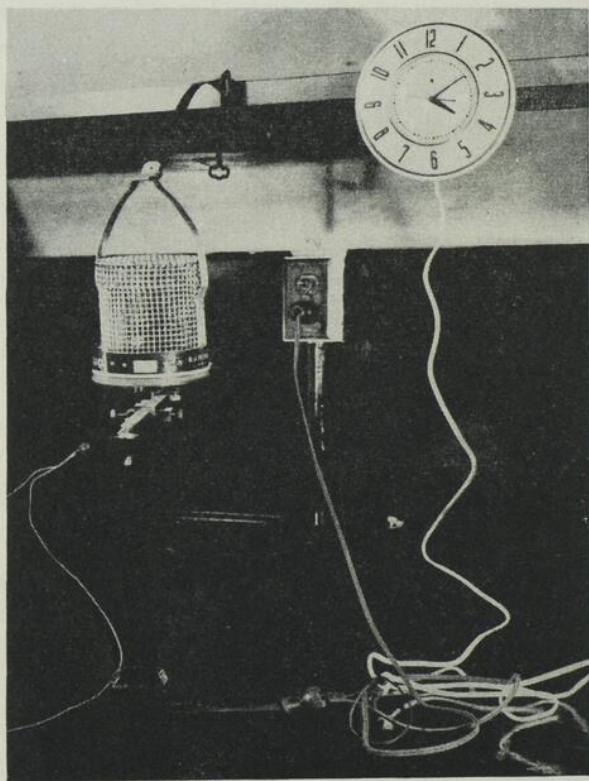


Figure 6. — Appareil pour la mesure de l'activité des rats.

contact : le courant ainsi établi actionne une horloge électrique. La vis est alors détournée d'un demi-tour. Ainsi réglé, l'appareil vibreur fait enregistrer sur le cadran de l'horloge par des contacts intermittents avec le mercure, les moindres mouvements du rat. Le tout s'arrête avec le retour au repos de l'animal. Un écran est placé autour de l'appareil et un bruit léger continu fait par une trompe à eau sert à couvrir les bruits distrayants. Les périodes d'observations sont de deux heures (dans une pièce inoccupée) et le nombre de minutes que l'horloge a marqué pendant ce temps indique arbitrairement l'activité de l'animal. Quinze rats à jeun sont placés à tour de rôle dans l'appareil. Dans le même ordre, ils reviennent, cette fois gavés de la même quantité d'huile ou de la solution de maltose qu'ils recevaient pour la mesure des échanges respiratoires. Enfin, ils sont observés une dernière fois à jeun. L'étude statistique se base sur des comparaisons individuelles.

c) *Calculs :*

La figure 7 illustre les opérations effectuées pour le calcul du quotient respiratoire et de la consommation d'oxygène évaluée en $\text{cm}^3 \text{O}_2/\text{m}^2 \text{min}$. Remarquons d'abord la correction pour la différence de densité de l'air au début et à la fin de l'expérience. Étant donné que les pesées de la chambre se font alors que celle-ci est hermétiquement fermée, il faut nécessairement en tenir compte, même pour des variations de température aussi petites que 5°C . Cette correction nous est donnée par la formule :

$$\frac{(D_2 - D_1) \times (\text{Vol. de la chambre} - \text{Poids du rat})}{1,000} = \text{correction}$$

D_2 et D_1 représentent les densités de l'air aux températures finale et initiale. Lorsque la température finale devient inférieure à la température initiale, comme dans le cas où la chambre est retirée du bain froid, D_2 est plus grand que D_1 , mais, dans le cas contraire, D_2 est plus petit que D_1 et l'équation devient négative. Le volume libre de la chambre est son volume total moins le volume de la cage, de la plaque de Pétri et du CaCl_2 . Assumant que la densité du rat est de 1, nous soustrayons le poids de l'animal du volume libre de la chambre pour

QUOTIENTS RESPIRATOIRES ET METABOLISMES CHEZ LE RAT BLANC

Date: 16/2. 1953 Poids du rat: 157 g Rat portant le no: 7-I
 Chambre et cage no: I Ventilat.: 471/min. Durée de l'expér.: 2 hres.
 Heure: ~~2~~ p.m. T° au bain: 29 °C Surface corporelle: 0.026 m²
 Gavage: ~~cm³ d'huile~~ Jeûne de 26 heures Régime: sucré
~~cm³ de sucre~~ graisseux
 cubes de "Purina"

(~~cm³/100g de poids d'une sol. à 1 g/100 cm³ de sol.~~)

Rats adaptés au froid Volume libre de T° de la ch. avant: 22.00°C
 non adaptés la chambre: 2564 cm³ après: 27.0 °C

Poids initial du rat et de la chambre: 2015,5860

Poids final du rat et de la chambre: 2014,4940

Différence de poids: 1,0920

Correction pour la densité de l'air:

2564	1,1965	
<u>157</u>	<u>4,1688</u>	
2407	x	0,0277
1000		=
		<u>-0,0667</u>

Perte de poids brute du rat: 1,0253

(Absorption des gaz)	H ₂ O (série)	CO ₂ (série)
Poids final des tubes:	<u>253,3340</u>	<u>492,1552</u>
Poids initial des tubes:	<u>252,3466</u>	<u>491,4052</u>
Gains de poids des tubes:	<u>0,9874</u>	<u>0,7500</u>

Perte de H₂O: 0,9874

Perte de CO₂: 0,7500

Perte gazeuse totale: 1,7374

Perte de poids brute du rat: 1,0253

Oxygène consommé: 0,7121

Quotient respiratoire (Q.R.):

$$\frac{(CO_2) 0,7500 \times 0,727}{(O_2) 0,7121} = 0,766$$

Coefficient thermochimique correspondant: 0,7121 Calories, provenant de
 % de sucre et de % de graisse (Dukes, p 448)

Production de chaleur:

Totale: 0,7121 g O₂ x 0,6997 x (coeff. thermoch.) 4,764 = 2,374 Cal.

2,374 Cal. ÷ 0,0261 m² = 90,96 Calories/m².

Métabolism: O₂ consommé pendant 120 minutes (x 0.6997): 498,26 cc

O₂ consommé pendant une minute: 4,1522 cc/min

O₂/m²/min. 159,09

Figure 7.

obtenir le vrai volume libre dépendant de chaque individu. Le signe de l'équation indique le sens de la correction à faire à la différence des poids initial et final de la chambre. Nous n'avons pas tenu compte de l'humidité de l'air atmosphérique lors des pesées, cette correction étant négligeable.

On se souviendra que la formule générale pour obtenir indirectement la consommation d'oxygène est la suivante :

$$(H_2O + CO_2 - \text{perte insensible} = \text{consommation d'O}_2)$$

Connaissant la production de CO_2 et la consommation d' O_2 , le quotient respiratoire devient :

$$Q.R. = \frac{CO_2 \text{ (vol.)}}{O_2 \text{ (vol.)}} = \frac{CO_2 \text{ (poids)} \times 0,5089}{O_2 \text{ (poids)} \times 0,6997}$$

ou encore :

$$\frac{CO_2 \text{ (poids)} \times 0,727}{O_2 \text{ (poids)}}$$

Nous avons calculé la surface corporelle de nos animaux d'après la courbe de Lee (88) dont la formule est :

$$S = 12,54 W^{0,60}$$

W étant le poids de l'animal à jeun.

B. RÉSULTATS :

a) Quotients respiratoires :

1. *Effet des gavages* (tableaux VIII et IX). Comme nous nous y attendions, les gavages de maltose provoquent l'élévation des quotients respiratoires en comparaison de ceux obtenus chez les témoins à jeun : ceci est une indication que ce sucre a été oxydé ou qu'il a été transformé en graisses, ou les deux à la fois. D'autre part, les gavages d'huile n'ont en aucun temps changé le quotient respiratoire et nous soupçonnons que ce lipide fut emmagasiné immédiatement sans transformations appréciables.

TABLEAU VIII

Effet du jeûne total ou des gavages sur le quotient respiratoire
(régime sucré)

	NON ADAPTÉS AU FROID		ADAPTÉS AU FROID	
	29°C.	5°C.	29°C.	5°C.
Sans gavage.....	a) 0,752 ±0,006	b) 0,698 ±0,002	g) 0,725 ±0,005	b) 0,694 ±0,004
valeur de t.....	11,59 (<0,01)	17,03 (<0,01)	18,77 (<0,01)	20,58 (<0,01)
Gavage au maltose.....	c) 0,952 ±0,016	d) 0,814 ±0,006	i) 0,970 ±0,012	j) 0,865 ±0,007
valeur de t.....	12,28 (<0,01)	16,86 (<0,01)	19,22 (<0,01)	22,11 (<0,01)
Gavage à l'huile.....	e) 0,746 ±0,005	f) 0,699 ±0,002	k) 0,733 ±0,003	l) 0,698 ±0,002
valeur de t.....	a) vs e) 0,781 (>0,4)	b) vs f) 0,000	g) vs k) 1,19 (>0,2)	b) vs l) 0,853 (>0,4)

a), b) et c), etc., sont des sous-groupes. Les chiffres entre parenthèses indiquent la probabilité.

TABLEAU IX

Effet du jeûne total ou des gavages sur le quotient respiratoire
(régime grassex)

	NON ADAPTÉS AU FROID		ADAPTÉS AU FROID	
	29°C.	5°C.	29°C.	5°C.
Sans gavage.....	m) 0,722 ±0,006	n) 0,686 ±0,003	s) 0,709 ±0,006	t) 0,686 ±0,003
valeur de t.....	9,82 (<0,01)	6,86 (<0,01)	11,82 (<0,01)	13,84 (<0,01)
Gavage au maltose.....	o) 0,847 ±0,011	p) 0,756 ±0,010	u) 0,888 ±0,014	v) 0,801 ±0,008
valeur de t.....	8,63 (<0,01)	6,81 (<0,01)	10,23 (<0,01)	12,79 (<0,01)
Gavage à l'huile.....	q) 0,731 ±0,007	r) 0,683 ±0,004	w) 0,717 ±0,009	x) 0,690 ±0,004
valeur de t.....	m) vs q) 1,01 (>0,3)	n) vs r) 0,60 (>0,5)	s) vs w) 0,74 (>0,4)	t) vs x) 0,82 (>0,4)

m), n), o), etc., sont des sous-groupes. Les chiffres entre parenthèses indiquent la probabilité.

2. *Effet de l'exposition au froid* (tableau X). Comme Kayser (81, 67 et 68), nous avons observé que l'exposition au froid abaisse invariablement le quotient respiratoire ($P < 0,01$), quels que soient les antécédents thermiques et alimentaires. Chez les rats à jeun ou gavés d'huile les quotients respiratoires indiquent une oxydation lipidique exclusive.

3. *Effet du régime antérieur* (tableau XI). Si nous comparons entre eux les rats non adaptés au froid, nous remarquons que ceux précédemment gardés au régime hautement lipidique montrent un quotient respiratoire significativement inférieur à celui de leurs témoins recevant la ration hydrocarbonée, sauf après gavage à l'huile à 29°C., alors que la différence, bien que dans le même sens n'est pas significative. Pour ce qui est des adaptés, il y a cette même tendance qui ne devient significative que lorsqu'il y a gavage de maltose à 29° ou à 5°C. Le défaut de signification statistique tient probablement au fait que les quotients respiratoires pour les groupes à ration hydrocarbonée s'approchent ou atteignent des valeurs minima à cause de l'adaptation au froid comme nous le voyons ci-après.

4. *Effet de l'adaptation au froid* (tableau XII). Chez les rats recevant une ration à faible teneur en graisses, l'adaptation provoque une chute significative du quotient respiratoire à 29°C., chez les sujets à jeun ou gavés d'huile. Chez les rats recevant une ration à haute teneur en graisses, soumis aux mêmes traitements et à la même température (29°C.), l'adaptation abaisse également le quotient respiratoire mais non significativement ; les valeurs chez les non adaptés sont probablement trop rapprochées du chiffre minimum théorique (0,70) pour que la différence soit significative.

Au froid, les rats à jeun ou gavés d'huile, adaptés ou non, ont tous des quotients respiratoires très bas (0,683 à 0,699) quels que soient les régimes alimentaires antérieurs. Quand nous considérons l'effet de l'adaptation chez les rats gavés au maltose, nous constatons que le quotient respiratoire est invariablement plus élevé chez les adaptés. La différence au régime sucré et à 29°C. n'est toutefois pas significative. Cependant, les valeurs de jeûne sont généralement plus faibles chez les adaptés, si bien que l'élévation du quotient respiratoire après ingestion de maltose est significativement plus forte chez les adaptés dans tous les cas. Cette

TABLEAU X

Effet de l'exposition au froid sur le quotient respiratoire

	QUOTIENTS RESPIRATOIRES		
	SANS GAVAGE	GAVAGE AU MALTOSE	GAVAGE A L'HUILE
<i>Régime sucré</i>			
Non adaptés, à 29°C.....	a) 0,752 ±0,006	c) 0,952 ±0,016	e) 0,746 ±0,005
valeur de t.....	8,12 (<0,01)	7,96 (<0,01)	9,01 (<0,01)
Non adaptés, à 1°C.....	b) 0,699 ±0,002	d) 0,814 ±0,006	f) 0,699 ±0,002
Adaptés, à 29°C.....	g) 0,725 ±0,005	i) 0,970 ±0,012	k) 0,733 ±0,003
valeur de t.....	4,60 (<0,01)	7,54 (<0,01)	9,03 (<0,01)
Adaptés, à 1°C.....	h) 0,694 ±0,004	j) 0,865 ±0,007	l) 0,698 ±0,002
<i>Régime gras</i>			
Non adaptés, à 29°C.....	m) 0,722 ±0,006	o) 0,847 ±0,011	q) 0,731 ±0,007
valeur de t.....	5,85 (<0,01)	6,02 (<0,01)	5,86 (<0,01)
Non adaptés, à 1°C.....	n) 0,686 ±0,003	p) 0,756 ±0,010	r) 0,683 ±0,004
Adaptés, à 29°C.....	s) 0,709 ±0,006	u) 0,888 ±0,014	w) 0,717 ±0,009
valeur de t.....	3,51 (<0,01)	5,44 (<0,01)	2,71 (<0,02)
Adaptés, à 1°C.....	t) 0,686 ±0,003	v) 0,801 ±0,008	x) 0,690 ±0,004

a), b), c), etc., sont des sous-groupes.

Les chiffres entre parenthèses indiquent la probabilité.

TABLEAU XI

Effet du régime antérieur sur le quotient respiratoire

	QUOTIENTS RESPIRATOIRES		
	SANS GAVAGE	GAVAGE AU MALTOSE	GAVAGE A L'HUILE
<i>Non adaptés</i>			
Régime sucré, à 29°C.....	a) 0,752 ±0,006	c) 0,952 ±0,016	e) 0,746 ±0,005
valeur de t.....	3,62 (<0,01)	5,31 (<0,01)	1,78 (>0,05)
Régime grassex, à 29°C.....	m) 0,722 ±0,006	o) 0,847 ±0,011	q) 0,731 ±0,007
Régime sucré, à 1°C.....	b) 0,699 ±0,002	d) 0,814 ±0,006	f) 0,699 ±0,002
valeur de t.....	3,75 (<0,01)	4,94 (<0,01)	3,29 (<0,01)
Régime grassex, à 1°C.....	n) 0,686 ±0,003	p) 0,756 ±0,010	r) 0,683 ±0,004
<i>Adaptés</i>			
Régime sucré, à 29°C.....	g) 0,725 ±0,005	i) 0,970 ±0,012	k) 0,733 ±0,003
Valeur de t.....	2,02 (>0,05)	4,47 (<0,01)	1,65 (>0,1)
Régime grassex, à 29°C.....	s) 0,709 ±0,006	u) 0,888 ±0,014	w) 0,717 ±0,009
Régime sucré, à 1°C.....	h) 0,694 ±0,004	j) 0,865 ±0,007	l) 0,698 ±0,002
valeur de t.....	1,58 (>0,1)	6,04 (<0,01)	1,79 (>0,05)
Régime grassex, à 1°C.....	i) 0,686 ±0,003	v) 0,801 ±0,008	x) 0,690 ±0,004

a), b), c), etc., sont des sous-groupes.
Les chiffres entre parenthèses indiquent la probabilité.

TABLEAU XII

Effet de l'adaptation au froid sur le quotient respiratoire

	QUOTIENTS RESPIRATOIRES		
	SANS GAVAGE	GAVAGE AU MALTOSE	GAVAGE A L'HUILE
<i>Régime sucré</i>			
Non adaptés, à 29°C.....	a) 0,752 ±0,006	c) 0,952 ±0,016	e) 0,746 ±0,005
valeur de t.....	3,32 (<0,01)	0,90 (>0,05)	2,32 (<0,05)
Adaptés, à 29°C.....	g) 0,725 ±0,002	i) 0,970 ±0,012	k) 0,733 ±0,003
Non adaptés, à 1°C.....	b) 0,699 ±0,005	d) 0,814 ±0,006	f) 0,699 ±0,002
valeur de t.....	1,07 (>0,3)	5,30 (<0,01)	0,30 (>0,7)
Adaptés, à 1°C.....	h) 0,694 ±0,004	j) 0,865 ±0,007	l) 0,698 ±0,002
<i>Régime gras</i>			
Non adaptés, à 29°C.....	m) 0,722 ±0,006	o) 0,847 ±0,011	q) 0,731 ±0,007
valeur de t.....	1,61 (>0,1)	2,25 (<0,05)	1,21 (>0,2)
Adaptés, à 29°C.....	s) 0,709 ±0,006	u) 0,888 ±0,014	w) 0,717 ±0,009
Non adaptés, à 1°C.....	n) 0,686 ±0,003	p) 0,756 ±0,010	r) 0,683 ±0,004
valeur de t.....	0,00	3,59 (<0,01)	1,22 (>0,2)
Adaptés, à 1°C.....	t) 0,686 ±0,003	v) 0,801 ±0,008	x) 0,690 ±0,004

a), b), c), etc., sont des sous-groupes.

Les chiffres entre parenthèses indiquent la probabilité.

élévation du quotient respiratoire correspond-elle principalement à l'oxydation du maltose absorbé ou à sa transformation en graisses? Dans le premier cas, l'élévation la plus forte devrait se produire chez les animaux soumis au régime riche en sucre, c'est-à-dire chez ceux déjà habitués à oxyder des sucres, et la plus faible, chez les adaptés dont l'économie semble dirigée vers le métabolisme des graisses. Or, le contraire se produit : ce qui nous incite à croire que l'élévation additionnelle du quotient respiratoire chez les adaptés révèle plutôt une réaction de liponéogenèse.

b) *Consommation d'oxygène :*

1. *Effet des gavages* (tableau XIIIa et XIIIb). Contrairement à ce que nous pouvions penser, la consommation d'oxygène s'est abaissée significativement après une administration de maltose (à 5°C.) ou d'huile (à 5°C. et à 29°C.) à des rats recevant un régime glucidique. Dans tous les cas, il n'y eut pas de changements significatifs. Nous voyons que le gavage et le confinement répété semblent tous deux réduire l'activité du rat. Bien que sommaire, cette expérience (voir le tableau XIV) fournit une explication adéquate (mais non la seule) du fait que des rats à jeun aient consommé plus d'oxygène que ceux qui, gavés, doivent fournir un surcroît d'énergie pour le travail de la digestion et de l'absorption. L'ordre dans lequel les rats ont été soumis aux divers traitements : à jeun, gavés d'huile ou de maltose, a varié d'un groupe à l'autre. Il est donc impossible d'évaluer l'effet de l'activité sur le métabolisme. Aussi nous gardons-nous de conclure à un effet particulier des divers traitements sur la consommation d'oxygène.

2. *Effet de l'exposition au froid* (tableau XV). L'exposition à une température de 5°C. fait augmenter la consommation d'oxygène d'environ le double de celle mesurée à 29°C. Ceci est bien connu et nous ne nous étendrons pas plus longtemps sur cette constatation.

3. *Effet du régime antérieur* (tableau XVI). A deux exceptions près (après gavage à l'huile chez les non adaptés à 29° et chez les adaptés à 5°C.), la nature du régime antérieur ne semble pas avoir affecté la consommation d'oxygène à une température donnée. Pour les raisons que nous venons de donner, nous n'avons pas d'explications à offrir pour élucider ces résultats.

TABLEAU XIIIa

Effet du jeûne total ou des gavages sur la consommation d'oxygène
(régime sucré)

	NON ADAPTÉS AU FROID		ADAPTÉS AU FROID	
	29°C.	5°C.	29°C.	5°C.
Sans gavage.....	a) 152,30 ±3,15	b) 340,90 ±4,25	g) 166,81 ±3,54	b) 325,70 ±4,53
valeur de t.....	2,048 (>0,05)	2,808 (<0,01)	0,962 (>0,3)	0,834 (>0,4)
Gavage au maltose.....	c) 142,12 ±3,85	d) 323,36 ±4,57	i) 162,08 ±3,41	j) 320,23 ±4,74
valeur de t.....	3,087 (<0,01)	2,371 (<0,05)	0,322 (>0,7)	1,654 (>0,1)
Gavage à l'huile.....	e) 134,95 ±4,66	f) 323,22 ±6,12	k) 168,31 ±3,02	l) 315,31 ±4,35
valeur de t.....	a) vs e) 1,187 (>0,05)	b) vs f) 0,018 (>0,9)	g) vs k) 1,368 (>0,1)	b) vs l) 0,764 (>0,4)

a), b), c), etc., sont des sous-groupes. Les chiffres entre parenthèses indiquent la probabilité.

TABLEAU XIIIb

Effet du jeûne total ou des gavages sur la consommation d'oxygène
(régime grassex)

	NON ADAPTÉS AU FROID		ADAPTÉS AU FROID	
	29°C.	5°C.	29°C.	5°C.
Sans gavage.....	m) 151,29 ±5,27	n) 332,48 ±5,75	s) 162,63 ±4,12	t) 333,74 ±5,73
valeur de t.....	0,313 (>0,7)	1,527 (>0,1)	0,005 (>0,9)	0,160 (>0,8)
Gavage au maltose.....	o) 149,23 ±3,94	p) 319,55 ±6,21	u) 162,60 ±4,47	v) 335,24 ±6,76
valeur de t.....	0,465 (>0,6)	1,877 (>0,05)	1,421 (>0,1)	0,127 (=0,9)
Gavage à l'huile.....	q) 148,29 ±3,72	r) 316,01 ±6,62	w) 170,86 ±4,07	x) 332,74 ±5,42
valeur de t.....	m) vs q) 0,174 (>0,8)	n) vs r) 0,390 (=0,7)	s) vs w) 1,366 (>0,1)	t) vs x) 0,288 (>0,7)

m), n), o), etc., sont des sous-groupes. Les chiffres entre parenthèses indiquent la probabilité.

TABLEAU XIV

Effet des gavages et du confinement répété dans la chambre à métabolisme sur l'activité des rats

	1 ^{er} TEST (à jeun)	2 ^e TEST (gavé)	3 ^e TEST (à jeun)
Période d'activité en minutes *	20,9	10,1	13,7
Pourcentage de la diminution par rapport au 1 ^{er} test		51,7	34,4
P.		0,01	0,05
Pourcentage de l'augmentation par rapport au 2 ^e test			35,6
P.			0,2

* Observation de deux heures.

4. *Effet de l'adaptation au froid* (tableau XVII). Toutes les mesures de la consommation d'oxygène à 29°C. sont plus élevées chez les rats adaptés et la différence est significative partout sauf au régime gras à jeun. Les différences enregistrées sont moindres que celles habituellement obtenues. Ceci est probablement dû à la température d'adaptation qui était plus élevée (8°-10°) que celles employées par d'autres auteurs : si les valeurs du métabolisme de base plus élevées chez le rat adapté au froid sont partiellement dues à la grande consommation d'aliments au froid, une température d'adaptation relativement élevée devrait naturellement tendre à réduire toutes différences trouvées. Il est bon de noter également que vingt-six heures s'écoulaient entre le moment où l'animal était retiré du froid et celui de la mesure. Selon Kayser (74), plus ce laps de temps est grand, moindre est l'augmentation du métabolisme basal observée.

TABLEAU XV

Effet de l'exposition au froid sur la consommation d'oxygène

	O ² /m ² /min., en cm ³		
	SANS GAVAGE	GAVAGE AU MALTOSE	GAVAGE A L'HUILE
<i>Régime sucré</i>			
Non adaptés, à 29°C.....	a) 152,30 ±3,15	c) 142,12 ±3,85	e) 134,95 ±4,66
valeur de t.....	35,65 (< 0,01)	30,32 (< 0,01)	24,47 (< 0,01)
Non adaptés, à 1°C.....	b) 340,90 ±4,25	d) 323,36 ±4,57	f) 323,22 ±6,12
Adaptés, à 29°C.....	g) 166,81 ±3,54	i) 162,08 ±3,41	k) 168,31 ±3,02
valeur de t.....	27,64 (< 0,01)	27,06 (< 0,01)	27,75 (< 0,01)
Adaptés, à 1°C.....	h) 325,70 ±4,53	j) 320,23 ±4,74	l) 315,31 ±4,35
<i>Régime gras</i>			
Non adaptés, à 29°C.....	m) 151,29 ±5,27	o) 149,23 ±3,94	q) 148,29 ±3,72
valeur de t.....	23,23 (< 0,01)	23,17 (< 0,01)	22,08 (< 0,01)
Non adaptés, à 1°C.....	n) 332,48 ±5,75	p) 319,55 ±6,21	r) 316,01 ±6,62
Adaptés, à 29°C.....	s) 162,63 ±4,12	u) 162,60 ±4,47	w) 170,86 ±4,07
valeur de t.....	24,26 (< 0,01)	21,31 (< 0,01)	23,87 (< 0,01)
Adaptés, à 1°C.....	t) 333,74 ±5,73	v) 335,24 ±6,76	x) 332,74 ±5,42

a), b), c), etc., sont des sous-groupes.

Les chiffres entre parenthèses indiquent la probabilité.

TABLEAU XVI

Effet du régime antérieur sur la consommation d'oxygène

	O ² /m ² /min., en cm ³		
	SANS GAVAGE	GAVAGE AU MALTOSE	GAVAGE A L'HUILE
<i>Non adaptés</i>			
Régime sucré, à 29°C.....	a) 152,30 ±3,15	c) 142,12 ±3,85	e) 134,95 ±4,66
valeur de t.....	0,165 (>0,8)	1,29 (>0,2)	2,24 (<0,05)
Régime grassex, à 29°C.....	m) 151,29 ±5,27	o) 149,23 ±3,94	q) 148,29 ±3,72
Régime sucré, à 1°C.....	b) 340,90 ±4,25	d) 323,36 ±4,57	f) 323,22 ±6,12
valeur de t.....	1,18 (>0,2)	0,49 (>0,6)	0,80 (>0,4)
Régime grassex, à 1°C.....	n) 332,48 ±5,75	p) 319,55 ±6,21	r) 316,01 ±6,62
<i>Adaptés</i>			
Régime sucré, à 29°C.....	g) 166,81 ±3,54	i) 162,08 ±3,41	k) 168,31 ±3,02
valeur de t.....	0,77 (>0,4)	0,09 (>0,9)	0,50 (>0,6)
Régime grassex, à 29°C.....	s) 162,63 ±4,12	u) 162,60 ±4,47	w) 170,86 ±4,07
Régime sucré, à 1°C.....	h) 325,70 ±4,53	j) 320,23 ±4,74	l) 315,31 ±4,35
valeur de t.....	1,60 (>0,1)	0,61 (>0,5)	2,51 (<0,05)
Régime grassex, à 1°C.....	t) 333,74 ±5,73	v) 325,24 ±6,76	x) 332,74 ±5,42

a), b), c), etc., sont des sous-groupes.

Les chiffres entre parenthèses indiquent la probabilité.

TABLEAU XVII

Effet de l'adaptation au froid sur la consommation d'oxygène

	O ² /m ² /min., en cm ³		
	SANS GAVAGE	GAVAGE AU MALTOSE	GAVAGE A L'HUILE
<i>Régime sucré</i>			
Non adaptés, à 29°C.....	a) 152,30 ±3,15	c) 142,12 ±3,85	e) 134,95 ±4,66
Valeur de t.....	3,06 (<0,01)	3,88 (<0,01)	6,01 (<0,01)
Adaptés, à 29°C.....	g) 166,81 ±3,54	i) 162,08 ±3,41	k) 168,31 ±3,02
Non adaptés, à 1°C.....	b) 340,90 ±4,25	d) 323,36 ±4,57	f) 323,22 ±6,12
valeur de t.....	2,45 (<0,05)	0,48 (>0,6)	1,05 (=0,3)
Adaptés, à 1°C.....	h) 325,70 ±4,53	g) 320,23 ±4,74	l) 315,31 ±4,35
<i>Régime gras</i>			
Non adaptés, à 29°C.....	m) 151,29 ±5,27	o) 149,23 ±3,94	q) 148,29 ±3,72
valeur de t.....	1,70 (>0,1)	2,25 (<0,05)	4,09 (<0,01)
Adaptés, à 29°C.....	s) 162,63 ±4,12	u) 162,60 ±4,47	w) 170,86 ±4,07
Non adaptés, à 1°C.....	n) 332,48 ±5,75	p) 319,55 ±6,21	r) 316,01 ±6,62
valeur de t.....	0,16 (>0,9)	1,71 (>0,1)	1,95 (>0,1)
Adaptés, à 1°C.....	t) 333,74 ±5,73	v) 335,24 ±6,76	x) 332,74 ±5,42

a), b), c), etc., sont des sous-groupes.

Les chiffres entre parenthèses indiquent la probabilité.

A une exception près, l'adaptation au froid ne change pas significativement la consommation d'oxygène à 5°C. Notons que cette température est bien au-dessus de la zone provoquant l'hypothermie chez le rat et, ainsi, nos résultats n'ont pas de rapport direct avec le problème de la meilleure résistance à un froid intense des rats adaptés à un froid modéré.

C. DISCUSSION ET CONCLUSIONS :

Plusieurs interprétations peuvent être invoquées pour expliquer les changements du quotient respiratoire. Il est généralement reconnu que l'élévation de ce quotient indique une oxydation des hydrates de carbone ou leur transformation en graisses. Inversement, la baisse du rapport CO_2/O_2 est interprétée comme une combustion préférentielle des graisses dans l'organisme ou, peut-être, leur transformation en glucose. Nous croyons juste, cependant, de conclure que nos résultats sont compatibles avec la présomption que :

a) les animaux exposés au froid brûlent préférentiellement des graisses ; et que,

b) l'adaptation au froid est caractérisée par une utilisation préférentielle des graisses et une accélération de la conversion des sucres en graisses, tant à 29°C. qu'au froid.

Kayser, comme nous l'avons cité précédemment (81, 67 et 68), a déjà rapporté que l'extrachaleur produite par des animaux non frissonnants, à jeun, ou non, et exposés au froid, est dérivée entièrement de la combustion de graisses. Nous n'avons cependant pas de données indiquant que ces graisses, endogènes ou exogènes, soient brûlées directement ou par voie de gluconéogenèse dans l'organisme. Faute d'avoir pu déterminer la limite de précision de nos mesures, il nous est impossible d'attribuer aux valeurs minima obtenues (0,683) une signification physiologique particulière, bien que théoriquement, de telles valeurs indiqueraient une gluconéogenèse à partir des graisses.

Si l'adaptation au froid amène une conversion plus rapide des sucres en graisses, la baisse des taux de glucose et de glycogène rapportée par Baker et Sellers (118) chez le rat adapté au froid, peut s'expliquer par cette hypothèse plutôt que par une utilisation préférentielle des hydrates

de carbone. Une opinion semblable fut émise par Pagé et Babineau (99) en se basant sur l'hypertrophie du foie chez les animaux adaptés au froid ; cette hypertrophie est plus considérable lorsque le régime est riche en sucre et ces auteurs l'attribuent à une synthèse accrue des graisses à partir des sucres.

Nos résultats avec les régimes grasseeux vont de pair avec ceux de Roberts, Samuels et Reinecke (109) à l'effet que les rats brûlent de préférence, dans les premiers stades du jeûne, l'aliment formant la partie la plus importante du régime antérieur. C'est ainsi qu'à 29°C. et au jeûne, nous observons des quotients respiratoires plus bas chez les rats adaptés au régime grasseeux. De plus, après gavage au maltose, l'élévation moyenne du quotient respiratoire est de 0,122 chez ces animaux, comparativement à 0,183 chez ceux adaptés aux rations glucidiques, indice d'une utilisation moins rapide du maltose chez les premiers.

Il est intéressant de signaler que bien que l'adaptation au froid favorise le métabolisme des graisses, elle provoque également une surélévation du quotient respiratoire après gavage au maltose et se distingue, en ceci, de la simple adaptation aux régimes grasseeux. Cette constatation permet peut-être d'expliquer l'insuccès de notre tentative de préadapter des animaux au froid par simple modification du régime alimentaire.

REMERCIEMENTS

Nous désirons adresser de chaleureux remerciements à tous ceux qui ont contribué à réaliser ce projet de recherche, en particulier, au docteur Édouard Pagé, L.S.A., Ph.D., pour ses conseils et son aide précieuse, à l'Université Laval qui nous a fourni l'occasion de poursuivre des études postuniversitaires et au Conseil des Recherches de la Défense nationale pour son aide matérielle.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADOLPH, E. F., Tolerance to cold and anoxia in infant rats, *Am. Jour. Physiol.*, **155** : 366-378, 1948.
2. ADOLPH, E. F., Oxygen consumption of hypothermic rats and acclimatization to cold, *Am. Jour. Physiol.*, **161** : 359-374, 1950.

3. ADOLPH, E. F., Response to hypothermia in several species of infant mammals, *A. Jour. Physiol.*, **166** : 75-92, 1951.
4. ADOLPH, E. F., Some differences in responses to low temperatures between warm-blooded and cold-blooded vertebrates, *Am. Jour. Physiol.*, **166** : 92-104, 1951.
5. ADOLPH, E. F., et LAWROW, J. W., Acclimatization to cold air ; hypothermia and heat production in the golden hamster, *Am. Jour. Physiol.*, **166** : 62-75, 1951.
6. ASHER, L., et HONDA, T., Veiträge zur Physiologie der Drüsen. Die Wirkung von Fleisch auf den respiratorischen Umsatz der mit Fett gefütterten Ratten, *Biochem. Zeitschr.*, **185** : 173, 1927.
7. ASZODI, Z., Tierische Kalorimetrie. III. Energieumsatz kleiner Tiere bei chronischer Unterernährung., *Biochem. Zeitschr.*, **152** : 472, 1924.
8. BACK, Température des animaux par de très grands froids, *Compt. rend. Acad. sci. (Paris)*, **2** : 621, 1836.
9. BACQ, Z., Sur l'existence d'un rythme nyctéméral de métabolisme chez le coq, *Ann. Physiol. Physicobim. Biol.*, **5** : 497, 1929.
10. BENEDICT, F. G., et FOX, E. L., The gaseous metabolism of large wild birds under aviary life, *Proc. Am. Phil. Soc.*, **66** : 511-535, 1927.
11. BENEDICT, F. G., et FOX, E. L., Der Energieumsatz normaler und haarloser Mäuse bei verschiedener Umgebungstemperatur, *Pflügers Arch. f. d. Gesamte Physiol.*, **231** : 455-483, 1933.
12. BENEDICT, F. G., et MACLEOD, G., The heat production of the albino rat. I. Technique, activity control, and the influence of fasting, *Jour. Nutrition*, **1** : 343-367, 1929.
13. BENEDICT, F. G., et MACLEOD, G., The heat production of the albino rat. II. Influence of environmental temperature, age, and sex ; comparison with the basal metabolism of man, *Jour. Nutrition*, **1** : 367-399, 1929.
14. BLAIR, J. R., DIMITROFF, J. M., et HINGELEY, J. E., Acquired resistance to cold exposure in the rabbit and the rat, *Fed. Proc.*, **10** : 15, 1951.

15. BLAIR, J. R., et KELLER, A. D., Calibration studies of the regulation of body temperature in normal dogs, *Am. Jour. Physiol.*, **133** : 215-216, 1941.
16. CARLSON, L. D., BURNS, H. L., HOLMES, T. H., et WEBB, P. P., Adaptive changes during exposure to cold, *Jour. Applied Physiol.*, **5** : 672-677, 1953.
17. CARLSON, L. D., et COTTLE, W., Adaptation of caloric balance in rat exposed to cold, *Fed. Proc.*, **12** : 23, 1953.
18. CARLSON, L. D., YOUNG, A. C., BURNS, H. L., et QUINTON, W. F., Acclimatization to cold environment. Physiologic mechanisms, USAF Tech. Rep. No. 6247, *Wright-Patterson AFB*, Dayton, Ohio, (mars) 1951.
19. CONSOLAZIO, F. C., et FORBES, W. H., The effects of a high fat diet in a temperate environment, *Jour. Nutrition*, **32** : 195-212, 1946.
20. CORI, G. T., et CORI, C. F., The fate of sugar in the animal body. V. A seasonal occurrence of ketonuria in fasting rats accompanied by changes in carbohydrate metabolism, *Jour. Biol. Chem.*, **72** : 615-626, 1927.
21. DONHOFFER, S., et VONOTZKY, J., The effect of environmental temperature of food selection, *Am. Jour. Physiol.*, **150** : 329-334, 1947.
22. DONTCHEFF, L., et KAYSER, C., La dépense d'énergie chez la marmotte en état d'hibernation, *Compt. rend. soc. biol.*, **119** : 565-568, 1935.
23. DONTCHEFF, L., et KAYSER, C., Échanges respiratoires de la marmotte à l'état de veille en fonction de la température, *Compt. rend. soc. biol.*, **122** : 328-330, 1936.
24. DUGAL, L.-P., et FORTIER, G., Nécessité de l'acide ascorbique pour l'acclimation du singe (Rhesus) au froid, *Compt. rend Acad. sci. (Paris)*, **234** : 138-140, 1952.
25. DUGAL, L.-P., et FORTIER, G., Ascorbic acid and acclimatization to cold in monkeys, *Jour. Applied Physiol.*, **5** : 143-147, 1952.
26. DUGAL, L.-P., LEBLOND, C.-P., et THÉRIEN, M., Resistance to extreme temperature in connection with different diets, *Can. Jour. Res.*, **23E** : 244-259, 1945.

27. EDWARDS, W.-F., De l'influence des agents physiques sur la vie, Crochard, Paris, 1824.
28. ENGELMANN, B., Anhaltende Grundumsatzverminderung durch Wärmeeinwirkung, *Arbeitsphysiologie*, **2** : 387-395, 1930.
29. FAIRFIELD, J., Effects of cold on infant rats : body temperatures, oxygen consumptions, electrocardiograms, *Am. Jour. Physiol.*, **155** : 355-366, 1948.
30. FALLOISE, A., Influence de la température extérieure sur les échanges respiratoires chez les animaux à sang chaud et chez l'homme, *Arch. biol.*, **17** : 761, 1900.
31. FORBES, E. B., KRISS, M., et MILLER, R. C., The energy metabolism of the albino rat in relation to the plane of nutrition, *Jour. Nutrition*, **8** : 535-553, 1934.
32. FRASER, A. C., et WIESNER, B. P., Variations of rest metabolism of rat in relation to sex cycle, *Proc. Roy. Soc.*, (Édimbourg), **51** : 1, 1929-30.
33. FUHRMAN, G. J., McLIN, E. D., et TURNER, M. L., The effect of time of day on the metabolic rate of albina mice ; a manometric method, *Am. Jour. Physiol.*, **147** : 284-289, 1946.
34. GÉLINÉO, S., Influence du milieu thermique d'adaptation sur la thermogénèse des homéothermes, *Ann. physiol. physicochim. biol.*, **10** : 1083-1116, 1934.
35. GÉLINÉO, S., La thermogénèse des oiseaux après un séjour prolongé à différentes températures, *Compt. rend Soc. biol.*, **116** : 672-674, 1934.
36. GÉLINÉO, S., Influence du milieu thermique d'adaptation sur la courbe de thermorégulation, *Compt. rend Soc. biol.*, **117** : 40-42, 1934.
37. GÉLINÉO, S., Sur la « seconde thermorégulation chimique », *Compt. rend. Soc. biol.*, **122** : 337-340, 1936.
38. GÉLINÉO, S., Sur la thermogénèse de l'hibernant pendant l'été, *Compt. rend Soc. biol.*, **127** : 1357-1360, 1938.
39. GÉLINÉO, S., Contribution à l'étude de la thermorégulation et de la thermogénèse des hibernants. I. La thermorégulation du sper-

- mophile (*Citellus citellus*) dans l'été, *Bull. acad. roy. serbe sci. math. nat.*, **B, 5** : 197-217, 1939
40. GÉLINÉO, S., Heat production in birds in the neutral temperature and in the zone of thermolysis, *Glas Serbe. Acad. Sci.*, **192** : 116-180, 1949.
 41. GÉLINÉO, S., Contribution to the study of heat production in the rabbit *Cuniculus cuniculus*, *Glas Serbe. Acad. Sci.*, **192** : 181-199, 1949.
 42. GÉLINÉO, S., Sur la thermorégulation chimique optimum du pigeon domestique, *Compt. rend. Soc. biol.*, **147** : 134-136, 1952.
 43. GÉLINÉO, S., et SOKIC, P., Sur l'apparition de l'homéothermie chez le spermophile (*Citellus citellus*), *Compt. rend. Soc. biol.*, **147** : 138-141, 1952.
 44. GESSLER, H., Untersuchungen über die Wärmeregulation. I. Die Konstanz des Grundumsatzes, *Pflügers Arch. f. d. Gesamte Physiol.*, **207** : 370-376, 1925.
 45. GIAJA, A., Sur la thermorégulation des oiseaux partiellement plumés, *Compt. rend. Soc. biol.*, **100** : 1225-1227, 1929.
 46. GIAJA, A., Contribution à l'étude de la thermorégulation des oiseaux, *Ann. physiol. physicochim. biol.*, **7** : 13-81, 1931.
 47. GIAJA, J., CHAHAVITCH, X., et MALES, B., Sur l'abaissement de la température du rat et de la souris maintenus un certain temps à la neutralité thermique, *Compt. rend. Soc. biol.*, **98** : 1155-1157, 1928.
 48. GIAJA, J., et GÉLINÉO, S., Influence d'un séjour prolongé à une température élevée sur la puissance thermogénétique — le métabolisme de sommet — de l'homéotherme, *Ann. physiol. physicochim. biol.*, **7** : 163-169, 1931.
 49. GIAJA, J., et GÉLINÉO, S., Alimentation et résistance au froid, *Compt. rend. Acad. sci. (Paris)*, **198** : 2277-2279, 1934.
 50. GIAJA, J., et GÉLINÉO, S., Sur la courbe réelle de la thermogénèse des homéothermes, *Compt. rend. Soc. biol.*, **122** : 343-344, 1936.
 51. GIAJA, J., et MALES, B., Mise en évidence de l'action dynamique spécifique par la polypnée thermique, *Compt. rend. Soc. biol.*, **96** : 1013-1015, 1927.

52. GIAJA, J., et MARKOVIC, L., Sur le pouvoir protecteur du pelage et du plumage, *Compt. rend. Soc. biol.*, **115** : 863-865, 1934.
53. GINGLINGER, A., et KAYSER, C., Développement de la régulation thermique chez les jeunes homéothermes, *Compt. rend. Soc. biol.*, **101** : 711-715, 1929.
54. GOTO, K., Beitrag zur Kenntnis der chemischen Wärmeregulation der Säugetiere. III. Wärmeregulation der weissen Ratte, *Biochem. Zeitschr.*, **135** : 107, 1923.
55. HARI, P., Tierische Kalorimetrie. I. Vorbesprechung, *Biochem. Zeitschr.*, **152** : 445, 1924.
56. HART, J. S., Calorimetric determination of average body temperature of small mammals and its variation with environmental conditions, *Can. Jour. Zool.*, **29** : 224-234, 1951.
57. HART, J. S., The relation between thermal history and cold resistance in certain species of rodents, *Can. Jour. Zool.*, **31** : 80-99, 1953.
58. HART, J. S., Energy metabolism of the white-footed mouse, *Peromyscus leucopus noveboracensis*, after acclimatation at various environmental temperatures, *Can. Jour. Zool.*, **31** : 99-106, 1953.
59. HÉDON, L., Marmotte et pathogénie du diabète sucré, *Arch. Soc. sc. méd. biol. (Montpellier)*, **10** : 249-255, 1929.
60. HERRINGTON, L. P., The heat regulation of small laboratory animals at various environmental temperatures, *Am. Jour. Physiol.*, **129** : 123-140, 1940.
61. HIGGINS, H. L., The rapidity with which alcohol and some sugars may serve as nutriment, *Am. Jour. Physiol.*, **41** : 258-266, 1916.
62. HILL, R. M., The control of body-temperature in white rats, *Am. Jour. Physiol.*, **149** : 650-657, 1947.
63. HORST, K., MENDEL, L. B., et BENEDICT, F. G., The effects of some external factors upon the metabolism of the rat, *Jour. Nutrition*, **7** : 277-304, 1934.
64. HORVATH, S. M., HITCHCOCK, F. A., et HARTMAN, F. A., Response to cold after reduction of adrenal tissue, *Am. Jour. Physiol.*, **121** : 178-185, 1938.

65. KALABUKNOV, N. I., Influence of temperature upon oxygen consumption by wood-mouse (*Apodemus sylvaticus* L.) and yellow-necked mouse (*A. flavicollis* Melch.), *Compt. rend. Acad. sci. U.R.S.S.*, **26** : 89, 1940.
66. KAYSER, C., Grandeur du métabolisme de base en fonction de la température moyenne du milieu, *Compt. rend. Soc. biol.*, **101** : 708-711, 1929.
67. KAYSER, C., Les lipides assurent préférentiellement la thermogénèse de réchauffement chez le cobaye, *Compt. rend. Soc. biol.*, **126** : 701-704, 1937.
68. KAYSER, C., Variations du quotient respiratoire en fonction de la température du milieu chez le rat, le pigeon et le cobaye, *Compt. rend. Soc. biol.*, **126** : 1219-1222, 1937.
69. KAYSER, C., Échanges respiratoires chez le spermophile à l'état de sommeil hibernant, *Compt. rend. Soc. biol.*, **126** : 1222-1225, 1937.
70. KAYSER, C., Échanges respiratoires du loir (*Myoxus glis*) pendant le sommeil hibernant, *Compt. rend. Soc. biol.*, **128** : 85-89, 1938.
71. KAYSER, C., Échanges respiratoires du muscardin (*Muscardinus avellanarius*) et de la chauve-souris (*Vesperago noctula* et *Plecotus auritus*) à l'état de veille, *Compt. rend. Soc. biol.*, **128** : 1204-1208, 1938.
72. KAYSER, C., La dépense d'énergie minima chez le hamster (*Cricetus frumentarius*) à l'état de veille, *Compt. rend. Soc. biol.*, **129** : 1162-1166, 1938.
73. KAYSER, C., L'homéothermie imparfaite des hibernants éveillés est la conséquence d'une thermorégulation physique insuffisante, *Compt. rend. Soc. biol.*, **131** : 525-528, 1939.
74. KAYSER, C., Échanges respiratoires des hibernants réveillés, *Ann. physiol. physicochim. biol.*, **15** : 1087-1220, 1939.
75. KAYSER, C., Évolution saisonnière de la thermorégulation chimique chez les hibernants réveillés, *Compt. rend. Soc. biol.*, **131** : 938-895, 1939.
76. KAYSER, C., Le sommeil hibernant, *Biol. Rev.*, **25** : 255-283, 1950.
77. KAYSER, C., La calorification des hibernants endormis, *Compt. rend. Soc. biol.*, **144** : 1111-1114, 1950.

78. KAYSER, C., Les échanges respiratoires de la grenouille (*R. esculenta*) et du spermophile (*Citellus citellus*) entre 0° et 10°C., *Compt. rend. Soc. biol.*, **144** : 1697-1699, 1950.
79. KAYSER, C., Les échanges respiratoires du hamster doré (*Mesocricetus auratus*) en léthargie hivernale, *Compt. rend. Soc. biol.*, **146** : 929-932, 1952.
80. KAYSER, C., Mise en évidence de l'intervention de facteurs internes et externes dans l'évolution de l'hibernation. Étude sur le spermophile : *Citellus citellus*, *Compt. rend. Soc. biol.*, **146** : 1372-1376, 1952.
81. KAYSER, C., et DELL, P., Signification des variations du quotient respiratoire en fonction de la température du milieu chez le hamster réveillé, *Compt. rend. Soc. biol.*, **126** : 698-701, 1937.
82. KEETON, R. W., LAMBERT, E. H., GLICKMAN, N., MITCHELL, H. H., LAST, J. H., et FAHNESTOCK, M. K., The tolerance of man to cold as affected by dietary modifications : proteins versus carbohydrates and the effect of variable protective clothing, *Am. Jour. Physiol.*, **146** : 66-84, 1946.
83. KENDEIGH, S. C., The relation of metabolism to the development of temperature regulation in birds, *Jour. Exp. Zool.*, **82** : 419-438, 1939.
84. KENDEIGH, S. C., Effect of air temperature on the rate of energy metabolism in the english sparrow, *Jour. Exp. Zool.*, **96** : 1-17, 1944.
85. KINGDOM, C. L., BUNNELL, I. L., et GRIFFITH, F. R., jr., The fasting respiratory metabolism of the white rat for 36 hours following controlled feedings, *Am. Jour. Physiol.*, **137** : 114-124, 1942.
86. KNIPPING, H. W., Ueber die Wärmebilanz des Tropenbewohners, *Arch. f. Schiffs- u. Tropenbyg.*, **27** : 1923.
87. LEBLOND, C.-P., DUGAL, L.-P., et THÉRIEN, M., Les aliments choisis par le rat blanc au froid et à la chaleur, *Rev. Can. Biol.*, **3** : 127-129, 1944.
88. LEE, M. O., Determination of the surface of the white rat with its application to the expression of metabolic results, *Am. Jour. Physiol.*, **139** : 24-34, 1929.

89. LEE, R. C., Heat production of the rabbit at 28°C. as affected by previous adaptation to temperature between 10° and 31°C., *Jour. Nutrition*, **23** : 83-90, 1942.
90. LUSK, G., Animal calorimetry. IX. An investigation into the causes of the specific dynamic action of the foodstuffs, *Jour. Biol. Chem.*, **20** : 555-618, 1915.
91. MARÈS, F., Expériences sur l'hibernation des mammifères, *Compt. rend. Soc. biol.*, **44** : 313-321, 1892.
92. MARTIN, C. J., Thermal adjustment and respiratory exchange in monotremes and marsupials, *Phil. Trans. Roy. Soc. London, B*, **195** : 1, 1902.
93. MITCHELL, H. H., et EDMAN, M., Nutrition and climatic stress, *Charles C. Thomas*, 1951.
94. MITCHELL, H. H., GLICKMAN, N., LAMBERT, E. H., KEETON, R. W., et FAHNESTOCK, M. K., The tolerance of man to cold as affected by dietary modifications : carbohydrate versus fat and the effect of the frequency of meals, *Am. Jour. Physiol.*, **146** : 84-87, 1946.
95. NAGAI, H., Der Stoffwechsel des Winterschläfers, *Zeitschr. f. allgem. Physiol.*, **9** : 243-368, 1909.
96. OGLE, C., et MILLS, C. A., Animal adaptation to environmental temperature conditions, *Am. Jour. Physiol.*, **103** : 606-613, 1933.
97. PAGÉ, E., et BABINEAU, L.-M., The effects of high fat diets and cold environment on the ascorbic acid content of the brown adipose tissue, *Can. Jour. Res.*, **28E** : 196-202, 1950.
98. PAGÉ, E., et BABINEAU, L.-M., Influence of diet on metabolic response to cold in the rat, *Rev. Can. Biol.*, **11** : 75, 1952.
99. PAGÉ, E., et BABINEAU, L.-M., The effects of diet and cold on body composition and fat distribution in the white rat, *Can. Jour. Med. Sci.*, **31** : 22-41, 1953.
100. PAGÉ, E., et MICHAUD, L., The titrimetric determination of plasma fatty acids, *Can. Jour. Med. Sci.*, **29** : 239-244, 1951.
101. PALMER, W. W., MEANS, J. H., et GAMBLE, J. L., Basal metabolism and creatinine elimination. *Jour. Biol. Chem.*, **19** : 239-245, 1914.
102. PARRY, Température de quelques animaux du nord, prise au port Bowen, *Ann. chim. phys.*, **34** : 111, 1827.

103. PARRY, L., Température de quelques animaux des régions polaires, *Ann. chim. phys.*, **28** : 223, 1825.
104. RANDALL, W. C., Factors influencing the temperature regulation of birds, *Am. Jour. Physiol.*, **139** : 56-64, 1943.
105. REGNEAULT, V., REISET, J., Recherches chimiques sur la respiration des animaux des diverses classes, *Ann. chim. phys.*, **26** : 299-520, 1849.
106. RING, G. C., An attempt to stimulate the thyroid gland in rats by exposure to cold, *Am. Jour. Physiol.*, **116** : 129, 1936.
107. RING, G. C., Metabolism and body temperature of normal and adrenalectomized rats during exposure to cold, *Am. Jour. Physiol.*, **122** : 435-446, 1938.
108. RING, G. C., Thyroid stimulation by cold. Including the effect changes in body temperature upon basal metabolism, *Am. Jour. Physiol.*, **125** : 244-251, 1939.
109. ROBERTS, S., SAMUELS, L. T., et REINECKE, R. M., Previous diet and the apparent utilization of fat in the absence of the liver, *Am. Jour. Physiol.*, **140** : 639-645, 1944.
110. RUBNER, M., Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung, *Berlin-Wien*, 1902.
111. SCHOLANDER, P. F., HOCK, R., WALTERS, V., et IRVING, L., Adaptation to cold in arctic and tropical mammals and birds in relation to body temperature, insulation, and basal metabolic rate, *Biol. Bull.*, **99** : 259-272, 1950.
112. SCHOLANDER, P. F., HOCK, R., WALTERS, V., JOHNSON, F., et IRVING, L., Heat regulation in some arctic and tropical mammals and birds, *Biol. Bull.*, **99** : 723-259, 1950.
113. SCHOLANDER, P. F., WALTERS, V., HOCK, R., IRVING, L., Body insulation of some arctic and tropical mammals and birds, *Biol. Bull.*, **99** : 225-237, 1950.
114. SCHWABE, E. L., EMERY, F. E., et GRIFFITH, F. R., The effect of prolonged exposure to low temperature on the basal metabolism of the rat, *Jour. Nutrition*, **15** : 199-211, 1938.
115. SELLERS, E. A., REICHMAN, S., et THOMAS, N., Acclimatization to cold : natural and artificial, *Am. Jour. Physiol.*, **167** : 644-650, 1951.

116. SELLERS, E. A., REICHMAN, S., THOMAS, N., et YOU, S. S., Acclimatization to cold in rats : metabolic rates, *Am. Jour. Physiol.*, **167** : 651-656, 1951.
 117. SELLERS, E. A., YOU, S. S., et THOMAS, N., Acclimatization and survival of rats in the cold : effect of clipping, of adrenalectomy and of thyroidectomy, *Am. Jour. Physiol.*, **165** : 481-486, 1951.
 118. SELLERS, E. A., BAKER, D. G., Carbohydrate metabolism in rat exposed to a low environmental temperature, *Fed. Proc.*, **12** : 8, 1953.
 119. SHAY, H., et GRUENSTEIN, M., A simple and safe method for the gastric instillation of fluids in the rat, *Jour. Lab. & Clin. Med.*, **31** : 1384-1387, 1946.
 120. STREICHER, E., HACKEL, D. B., et FLEISCHMANN, W., Effects of extreme cold on the fasting pigeon with a note on the survival of fasting ducks at -40°C ., *Am. Jour. Physiol.*, **161** : 300-307, 1950.
 121. SWIFT, R. W., The effect of feed on the critical temperature for the albino rat, *Jour. Nutrition*, **28** : 359-365, 1944.
 122. TERROINE, E.-F., et TRAUTMANN, S., Influence de la température extérieure sur la production calorique des homéothermes et la loi des surfaces, *Ann. physiol. physicochim. biol.*, **3** : 422-458, 1927.
 123. THEODOR, C., Ueber den Einfluss der Temperatur des umgebenden Luft auf die Kohlensäure ausscheidung und die Sauerstoffaufnahme bei einer Katze, *Zeitschr. Biol.*, **14** : 51-57, 1878.
 124. WESSON, L. G., A modification of the Osborne-Mendel salt mixture containing only inorganic constituents, *Science*, **75** : 339-340, 1932.
-

ANALYSES

A. N. CHARKABORTY, A. K. BANERJEE, S. GOSH. **Isonicotinic acid hydrazide in the treatment of cutaneous tuberculosis. Preliminary report.** (Le traitement de la tuberculose cutanée par l'hydrazide de l'acide isonicotinique). *The British Journal of Dermatology*, **65** : 310, (septembre) 1953.

L'hydrazide de l'acide isonicotinique est le dernier agent chimique utilisé dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, méningée et intestinale. Quant à son emploi dans la tuberculose cutanée, il est tout récent.

Les auteurs ont traité 36 cas de lupus tuberculeux et de tuberculose cutanée par l'hydrazide de l'acide nicotinique. Le diagnostic fut porté, dans la majorité des cas, par les caractères cliniques de la dermatose et dans plusieurs observations un examen histopathologique vint confirmer le diagnostic porté. Les malades atteints, en même temps, de tuberculose pulmonaire furent exclus.

Sur les 36 malades ainsi traités, 21 furent complètement guéris ; deux furent grandement améliorés, tout d'abord, mais devinrent résistants au traitement après onze semaines et demie et dix-neuf semaines et furent finalement guéris par la vitamine D₂. Les autres malades sont encore sous traitement et, de ceux-là, 3 sont pratiquement guéris, 6 s'améliorent rapidement et, pour les 4 derniers, l'amélioration est plutôt lente.

Les auteurs n'ont noté aucun signe d'intoxication avec la dose employée qui fut de 100 à 150 milligrammes par jour pour un maximum de dix-neuf semaines. Les nausées, la perte de l'appétit, la constipation, la céphalée, sont des ennuis fréquents mais pas assez sérieux pour obliger à cesser le traitement. Il n'y eut pas de variation ni dans le poids des malades ni dans le taux de sédimentation.

Les auteurs concluent que l'hydrazide de l'acide isonicotinique constitue un traitement très efficace de la tuberculose cutanée. L'amélioration est souvent rapide, dix à quatorze jours, et dans certains cas encore plus précoce.

Émile GAUMOND

MM. A. MUGLER, J. M. MANTZ et M. A. MARGRAFF. **Traite-
ment des maladies allergiques par un nouveau dérivé du
colchique : « le colchicoside ».** *La Presse médicale*, **55** : 1121,
(29 août) 1953.

On connaît depuis quelques années les bons effets de la colchicine dans le traitement des maladies allergiques, en particulier en ce qui a trait aux manifestations cutanées : urticaire, maladie du sérum, œdème de Quincke. Ce médicament s'est montré très efficace dans certains prurits non allergiques, d'origine hépatique, hodgkinien. La colchicine est administrée dans ces cas par voie intraveineuse à la dose de 3 milligrammes par jour. Cependant, ce mode de traitement présente certains inconvénients, en particulier il provoque une réaction de la veine qui devient sensible parfois pendant plusieurs semaines, ce qui oblige à cesser le traitement.

De nouvelles recherches ont permis d'isoler un nouveau corps : « le colchicoside ». Ce produit s'est révélé être de 50 à 100 fois moins toxique et moins irritant que la colchicine. Il peut être administré par voie intraveineuse en solution à 10 milligrammes par 5 cm³ de sérum physiologique. A cette dilution, il ne donne aucune réaction locale ni générale ; il se montre très efficace sur les manifestations allergiques cutanées.

Les auteurs citent quelques observations où l'efficacité du médicament fut des plus remarquables. Ils n'ont enregistré aucun échec dans les affections allergiques aiguës.

La dose initiale est de l'ordre de 6 à 10 milligrammes, que l'on peut répéter au cours de la journée sans aucun inconvénient local ni général. L'effet est habituellement très rapide sur le prurit, puis les tissus pâlisent et se désinfilrent. Le mode d'action du colchicoside paraît identique à celui de la colchicine. Il se serait montré, lui aussi, très efficace dans l'accès de goutte. Il apparaît donc que ce nouveau corps peut être considéré comme une arme nouvelle et sans danger dans le traitement des maladies allergiques à manifestations cutanées.

Honoré NADEAU

H. LESTADET. **Recherche simultanée au lit du malade des
corps cétoniques dans le sang et les urines.** *La Presse mé-
dicale*, **61** : 1450, (7 novembre) 1953.

La présence de corps acétoniques dans les urines indique la présence d'une cétose plus ou moins importante. Elle ne peut cependant pas révéler l'importance de cette cétose. Il n'y a pas de parallélisme absolu entre les corps cétoniques sanguins et urinaires. Les corps cétoniques pouvant apparaître en quantité dans les urines alors qu'au même moment leur chiffre est peu élevé dans le sang ; l'inverse peut également se produire.

Pour être en mesure de juger de l'importance d'une cétose il est tout à fait indispensable de pouvoir apprécier et la cétose urinaire et la cétose sanguine, au même moment. Il importait donc d'avoir un réactif sensible qui puisse déceler, non seulement l'acide acétylacétique, mais également l'acétone ; une préparation qui permette de rechercher les corps cétoniques directement dans le sang sans manipulations préalables. A cet effet, l'auteur propose une poudre de formule et de structure quelque peu différente de celles qui ont été employées jusqu'à date. La formule de cette poudre est la suivante :

Nitroprussiate de sodium	1
Carbonate de sodium anhydre	200
Sulfate d'ammonium anhydre	200

La recherche des corps acétoniques dans les urines s'effectue de la façon suivante : on place une goutte d'urine sur un petit tas de poudre de la taille d'une noisette. Une trace de corps acétonique donne une teinte mauve, une quantité plus importante donne une coloration violette plus ou moins foncée. Cette réaction est absolument spécifique.

On peut employer la même méthode pour le sérum ou le plasma. Mais, alors, il faut soit centrifuger le sang, soit attendre la rétraction du caillot. Il est possible d'avoir une réponse immédiate. Pour cela, il suffit d'avoir un tube de 2 à 3 millimètres de diamètre à demi rempli de poudre et d'y laisser tomber une goutte de sang pris au lobule de l'oreille ou au bout du doigt. Il se forme à la limite supérieure de la colonne de poudre un petit anneau rouge brun de sang coagulé, puis, au-dessous, il apparaît un anneau jaune s'il n'y a pas de corps acétoniques ; cet anneau prend la coloration violette plus ou moins foncée selon la quantité de corps acétoniques contenus dans le sang.

Normalement, la teinte violette est quatre à cinq fois plus foncée dans les urines que dans le sang. Dans certains cas, ces colorations sont égales ou encore plus foncées dans le sang que dans les urines. Dans ces derniers cas, il existe toujours une altération profonde de la fonction rénale ; notion qui peut être très utile dans la conduite du traitement d'un diabétique.

Honoré NADEAU

Deborah DONIACH. **Neo-mercazole for thyrotoxicosis.** (Néo-mercazole pour le traitement de la thyrotoxicose.) *Lancet*, **264** : 878-879, 1953.

Depuis 1948, on emploie le méthiniazole, sous le nom de tapazole, aux États-Unis, et sous le nom de mercazole, en Angleterre, comme substitut du thiouracil. Récemment, on a utilisé le néo-mercazole qui possède l'avantage d'être beaucoup moins toxique et aussi actif que le thiouracil. Ce médicament ne produirait aucun des mauvais effets habituels des dérivés thiouracés : pas d'éruption, pas de fièvre médicamenteuse, ni d'arthralgie, ni de leucopénie.

L'auteur a employé ce médicament dans 150 cas de goitre toxique, soit comme traitement préopératoire, soit comme unique moyen de traitement.

Le néo-mercazole s'administre sous forme de comprimés de deux à cinq milligrammes, trois fois par jour. La dose initiale, dans les cas de goitre toxique de moyenne gravité est de 15 à 20 milligrammes par jour. Dans les cas plus sérieux, la dose doit être de 30 à 45 milligrammes par jour.

Le dosage du cholestérol sanguin est particulièrement utile dans l'appréciation des résultats du traitement. Une augmentation de 40 pour cent dans le taux du cholestérol est l'indice que le traitement a été poussé trop loin et est le premier indice d'hypothyroïdie avant même qu'en apparaissent les manifestations cliniques.

Les patients qui reçurent du néo-mercazole comme traitement unique (sans opération) ne séjournèrent que deux ou trois jours à l'hôpital. La plupart des patients purent continuer de vaquer à leur occupation habituelle. On leur fit subir un contrôle du métabolisme basal tous les mois. Aussitôt que l'état général s'améliore et que le chiffre du métabolisme basal revient à la normale, la dose de néo-mercazole est diminuée. Le taux du métabolisme basal doit être maintenu entre 0 et 5 pour cent. Après six mois de traitement, les patients ne requièrent que 5 à 10 milligrammes par jour de néo-mercazole pour maintenir le chiffre idéal du métabolisme basal. Le traitement complet dure ordinairement environ un an.

Pour les patients qui reçoivent du néo-mercazole comme traitement préopératoire, ce médicament doit être administré pendant trois ou quatre semaines et on y joint de la solution de lugol pendant quatre ou cinq jours avant l'opération.

Antonio MARTEL

A. VANNOTTI. **Sur quelques discordances entre le métabolisme basal et le test au radio-iode dans l'étude de la fonction thyroïdienne.** *Annales d'Endocrinologie*, 14 : 455, 1953.

Pendant longtemps, les déterminations du métabolisme basal et du taux de la cholestérinémie étaient les deux éléments essentiels de la mesure de l'activité thyroïdienne en clinique. Aujourd'hui, nous avons, en outre, le test au radio-iode qui peut nous donner des renseignements extrêmement précieux dans ce domaine. On mesure avec cette méthode l'intensité et la vitesse de fixation du radio-élément dans la thyroïde, ainsi que son élimination urinaire et le taux de l'iode radioactif sanguin dans sa fraction libre et dans sa fraction liée aux protéines plasmatiques. Cependant, même avec ce nouveau moyen de recherche, on est souvent étonné de constater que les résultats obtenus par les différentes méthodes d'investigation montrent certaines discordances dont l'interprétation est difficile. A part les erreurs de détermination des trois tests au radio-iode sus-mentionnés (qui peuvent être quelquefois assez importantes), nous

pouvons observer parfois qu'il n'y a pas de relation étroite entre la courbe de fixation du radio-élément dans la thyroïde et la courbe d'élimination rénale.

Cependant, nous observons encore souvent de nettes discordances entre les résultats obtenus par la méthode du radio-iode et les valeurs du métabolisme basal, éventuellement aussi celles de la cholestérolémie. Ces discordances se rencontrent le plus fréquemment dans le goitre endémique par carence en iode. Hamilton et ses collaborateurs avaient déjà pu observer une forte augmentation de la courbe de fixation de l'iode dans la thyroïde avec un métabolisme bas et le tableau clinique de l'hypothyroïdisme. Cette fixation est due à l'avidité de la thyroïde carencée en iode.

Les discordances que l'on observe facilement dans la dystonie neuro-végétative sont plus difficiles à expliquer. Les troubles neuro-végétatifs s'accompagnent quelquefois de symptômes cliniques faisant penser à une hyperthyroïdisme (tachycardie, hyperthermie, perte de poids, tremor, courbe de glycémie élevée, etc.). Le métabolisme basal lui-même peut présenter une certaine tendance à une augmentation discrète ou à des variations rapides. Par contre, le métabolisme basal reste souvent normal. Il n'est pas rare d'observer une courbe de fixation élevée de l'iode dans la thyroïde avec un métabolisme basal normal dans les cas de dystonie neuro-végétative chez lesquels les symptômes cliniques montrent une certaine prédominance sympathicotonique.

Il faut donc admettre que, dans certains cas de dystonie neuro-végétative chez lesquels le tableau clinique fait penser à une hyperfonction thyroïdienne, nous pouvons observer une activité accrue de la thyroïde avec transformation augmentée de l'iode en iode hormonal, sans réponse correspondante du métabolisme basal. L'interprétation la plus vraisemblable de ces faits est celle d'une destruction augmentée de l'iode plasmatique à la périphérie et notamment à la hauteur du foie.

Enfin, dans le même ordre d'idées, il est utile de signaler les valeurs du test au radio-iode et du métabolisme basal dans l'anorexie mentale. Dans ce cas également, on observe souvent un métabolisme basal fortement diminué, sans que les tests au radio-iode puissent mettre en évidence une hypofonction thyroïdienne.

L'utilisation de l'iode radioactif comme test de l'activité de la thyroïde permet en général, dans plusieurs cas, une interprétation meilleure et plus précise de l'activité de cette glande. Cependant, nous ne pouvons donner en clinique, dans tous les cas, une interprétation pathogénique précise des régulations multiples qui gouvernent la production et la destruction de la thyroxine.

Antonio MARTEL

LIVRES REÇUS

- Advances in military medicine** made by American investigators working under the sponsorship of the Committee on medical research. Boston, *Little, Brown and Company*, 1948. Vol. I, and II, fig., 21.5 cm.
- ALLEN, Edgar V. — **Peripheral vascular diseases**, by Edgar V. Allen, Nelson W. Barker and Edgar A. Hines, Jr., with associates in the Mayo clinic and Mayo foundation. 386 illustrations, 7 in color. Philadelphia, London, *W. B. Saunders Company* (c. 1946). xii + 871 p., fig., 23.5 cm.
- BAILEY, Hamilton. — **A short practice of surgery**, by Hamilton Bailey and R. J. McNeill Love. With pathological illustrations by L. C. D. Hermitte. 8th ed. with 250 ill. of which 86 are coloured. London, *H. K. Lewis & Co., Ltd.*, 1948. Vol. I, II, III, and IV, fig., 21.5 cm.
- BANCROFT, Frederic W. — **Surgical treatment of the abdomen**, by Frederic W. Bancroft and Preston A. Wade. With 457 ill. and 3 color plates. Philadelphia, London, Montréal, *J. B. Lippincott Company*, 1947. viii + 1,026 p., fig., 25.5 cm.
- BARTLEY, S. Howard. — **Fatigue and impairment in man**, by S. Howard Bartley and Eloise Chute. Foreword by A. C. Ivy. 1st ed. New York and London. *McGraw-Hill Book Company, Inc.*, 1947. 429 p., fig., 22.5 cm.
- BARTON, L. G. — **The Barton forceps**, by L. G. Barton, Carl Bachman, William E. Caldwell and others. With a foreword by Archibald Donald Campbell. [U. S. A., *Free Press Printing Co.*, c. 1949]. xii + 152 p., fig., 25.5 cm.
- BLOOM, William. — **Histopathology of irradiation from external and internal sources**, edited by William Bloom. 1st ed. New York, Toronto, London, *McGraw-Hill Book Company, Inc.*, 1948. xxv + 808 p., fig., 23 cm.
- BUNNELL, Sterling. — **Surgery of the hand**, by Sterling Bunnell. 2nd ed. Philadelphia, London, Montréal, *J. B. Lippincott Company*, 1948. xix + 930 p., fig. 25 cm.
- BURCH, George. — **A primer of cardiology**, by George E. Burch and Paul Reaser. With 203 illustrations. Philadelphia, *Lea & Febiger*, 1947. 272 p., fig., 23.5 cm.
- CONNOR, R. — **Chemistry**. A history of the chemistry components of the national defense research committee, 1940-1946, by R. Connor, D. Churchill, Jr., R. H. Ewell and others. Foreword by James Bryant Conant and Rogers Adams. With illustrations. Boston, *Little, Brown and Company*, xix + 524 p., fig., 21 cm.
- Endocrinology of neoplastic diseases**. A symposium by eighteen authors. New York, *Oxford University Press*, 1947. vi + 392 p., fig., 23.5 cm.
- FREAR, Donald E. H. — **Chemistry of insecticides, fungicides and herbicides**, by Donald E. H. Frear. 2nd ed. Toronto, New York, London, *D. Van Nostrand Company, Inc.* x + 417 p., fig., 23 cm.
- FLORKIN, Marcel. — **Biochemical evolution**, by Marcel Florkin. Edited, translated and augmented by Sergius Morgulis. New York, *Academic Press, Inc.*, 1949. vi + 157 p., fig., 23 cm.
- GLASSTONE, Samuel. — **Textbook of physical chemistry**, by Samuel Glasstone. 2nd ed. Toronto, New York, London, *D. Van Nostrand Company*, [c. 1946]. xiii + 1,320 p., fig., 23 cm.

- GRULEE, Clifford G. — **The child in health and disease.** A textbook for students and practitioners of medicine, by Clifford G. Grulee and R. Cannon Eley. Baltimore, *The Williams & Wilkins Company*, 1948. xiii + 1,066 p., fig., 25.5 cm.
- HERSTEIN, Karl M. — **Chemistry and technology of wines and liquors**, by Karl M. Herstein and Morris B. Jacobs. 2nd ed. Toronto, New York, London [c. 1948]. xii + 436 p., fig., 23 cm.
- HUDDLESON, I. Forest. — **Brucellosis in man and animals**, by I. Forest Huddleson. Contributing authors : A. V. Hardy, J. E. Debono and Ward Giltner. Rev. ed. New York, *The Commonwealth Fund*, 1943. xxii + 379 p., fig., 22.5 cm.
- ILGENFRITZ, Hugh C. — **Preoperative and postoperative care of surgical patients**, by Hugh C. Ilgenfritz. St. Louis, *The C. V. Mosby Company*, 1948. 989 p., fig., 21.5 cm.
- MAUGHAN, George B. — **Transactions of the Society of obstetricians and gynaecologists of Canada.** La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Volume I, for the years 1945 and 1946. St. Louis, *The C. V. Mosby Company*, 1948. Vol. I, fig., 24 cm.
- MELENEY, Frank Lamont. — **Treatise on surgical infections**, by Frank Lamont Meloney. New York, *Oxford University Press*, 1948. xvi + 713 p., fig., 23.5 cm.
- PINCK, Louis A. — **A biochemical hypothesis of the genesis of cancer**, by Louis A. Pinck. New York, Academy of Sciences, 1948. 17 p., fig., 23.5 cm.
- POTTER, Edith L. — **Fundamentals of human reproduction**, by Edith L. Potter. Illustrated by Alvin W. Myer. 1st ed. New York, Toronto, London, *McGraw-Hill Book Company, Inc.*, 1948. xi + 231 p., fig., 23 cm.
- PROETZ, Arthur W. — **Essays on the applied physiology of the nose**, by Arthur W. Proetz. Saint Louis, *Annals Publishing Company* [c. 1941]. xxii + 395 p., fig., 23 cm.
- PULAY, E. — **Constitutional medicine and endocrinology**, edited by E. Pulay, A. P. Cawadias and P. Lansel. London, *Frederick Muller, Ltd.*, 1944. Vol. I, II, III, and IV, 24.5 cm.
- RISEMAN, Joseph E. F. — **A guide to electrocardiogram interpretation**, by Joseph E. F. Riseman. 2nd ed. New York. *The MacMillan Company*, 1949. 84 p., fig., 14 cm.
- SHWARTZMAN, Gregory. — **Hemorrhage**, by Gregory Shwartzman, C. H. Best, Robert Chambers and others. New York, *Academy of Sciences*, 1948. P. 483-660, fig., 23.5 cm.
- SNELL, Foster Dee. — **Colorimetric methods of analysis including some turbidimetric and nephelometric methods**, by Foster Dee Snell and Cornelia T. Snell. 3rd ed. Toronto, New York, London, *D. Van Nostrand Company, Inc.*, 1948. xii + 239 p., fig., 22.5 cm.
- WALTER, Carl W. — **The aseptic treatment of wounds**, by Carl W. Walter. III. by Mildred B. Coddling. New York, *The MacMillan Company*, 1948. ix + 713 p., fig., 27.5 cm.
-
- ADRIANI, John. — **Techniques and procedures of anæsthesia.** Springfield, *Charles C. Thomas*. 1st ed., 1947.
- BABCOCK, W. Wayne. — **Principles and practice of surgery.** Philadelphia, *Lea & Febiger*, 1946.
- BAILLIF, Ralph N., and KIMMEL, Donald L. — **Structure and function of the human body.** Philadelphia, London, Montréal, *J. B. Lippincott Co.*, 1945.
- BAKER, John R. — **Cytological technique.** London, *Metbuen & Co.*, 1945.
- BRAILSFORD, F. — **Magnetic materials.** Methuen's monographs on biological subjects. Brooklyn, *Chemical Publishing Co.*, 1948.
- CECIL, Russell, L., ed. — **A textbook of medicine.** Philadelphia and London. *W. B. Saunders Co.*, 7th ed., 1948.
- CHRISTOPHER, Frederick. — **A textbook of surgery.** Philadelphia & London, *W. B. Saunders Co.*, 4th ed., 1946.

- COBB, Stanley. — **Foundations of neuropsychiatry.** Baltimore, *The Williams & Wilkins*, 3rd ed. 1944.
- COMPÈRE, Edward L., BANKS, Sam. W., and COMPÈRE, Clinton L. — **Handbook of fracture treatment.** 2nd ed. Chicago, *The Year Book Publishers*, 1947.
- COOK, Donald. — **Ulcer (The primary cause of gastric and duodenal ulcer).** Chicago, *Medical Center Foundation & Found.*, 1946.
- CREW, F. A. E. — **Sex determination.** Coll. Methuen's monographs on biological subjects. Brooklyn, *Chemical Publishing Co.*, 2nd ed. 1946.
- CUMMINS, Harold. — **Finger prints, palms and soles.** An introduction to dermatoglyphics. Philadelphia, *The Blakiston Co.*, 1943.
- DANCHIN, Pierre. — **On being a student**, by Pierre Danchin, translated by John Dingle with an introduction by Bonamy Dobrée. London, *Harvill Press, Ltd.*, 1948. 62 p., 21 cm.
- DUBOS, René J., ed. — **Bacterial and mycotic infections of man.** Philadelphia. *J. B. Lippincott*, 1948.
- DUNBAR, Flanders. — **Emotions and bodily changes.** New York, *Columbia University Press*, 3rd ed., 1946.
- ELTON, Charles. — Coll. Methuen's monographs on biological subjects. **The ecology of animals.** London. *Methuen & Co., Ltd.*, 2nd ed. 1946
- Fundamentals of anaesthesia.** An outline by the « Subcommittee on Anaesthesia of Division of Medical Sciences, National Research Council. Chicago, *American Medical Ass. Press*, 2nd ed., 1944.
- GOLDRING, William, et al. — **Experimental hypertension.** New York, *New York Academy of Sciences.* Section of biology, 1946.
- GORDON, Myron, et al. — **The biology of melanomas.** New York, *New York Academy of Sciences*, Section of biology, 1948.
- GRANT, J. C. Boileau. — **An atlas of anatomy.** Baltimore, *Williams & Watkins Co.*, 1947.
- GRANT, J. C. Boileau. — **A method of anatomy (Descriptive and deductive).** Baltimore, *Williams & Wilkins*, 1948.
- GREENSTEIN, Jesse P. — **Biochemistry of cancer.** New York, *Academic Press, Inc.*, 1947.
- HAMBURGER, Jean. — **Medical research in France during the war (1939-1945)** by Jean Hamburger. Foreword by professeur Pasteur Vallery-Radot. Paris, *Éditions médicales Flammarion* [s.d.] 306 p., fig., 25 cm.
- HARRY, Ralph G., and MIMFORD, P. B. — **Modern cosmeticology.** Brooklyn *Chemical Publishing Co.*, 3rd ed., 1947.
- HODGMAN, Charles D. — **Handbook of chemistry and physics.** Ohio, *Chemical Rubber Publishing*, 30th ed., 1948.
- HULL, Clark L. — **Principles of behaviour.** An introduction to behaviour theory. New York and London, *D. Appleton-Century Co.*, 1943.
- HYMAN, Harold Thomas. — **An integrated practice of medicine.** 4 vol. and index. Philadelphia and London, *W. B. Saunders Co.*, 1947.
- KAGAN, Salomon R. ed. — **Victor Robinson memorial volume.** Essays on history of medicine, New York, *Froben Press, Inc.*, 1948.
- KENNETH, M. Smith. — **Plant viruses.** Methuen's monographs on biological subjects. London, *Methuen & Co., Ltd.*, 1948.
- LEWIS, George M., and HOPPER, Mary E. — **An introduction to medical mycology.** Chicago, *The Year Book Publishers*, 3rd ed., 1948.
- LYNN, Eldin V. — **Pharmaceutical therapeutics.** New York and London, *McGraw-Hill Book Co.*, 2nd ed., 1938.
- MATTER, K. — **The measurement of linkage in heredity.** Methuen's monographs on biological subjects. Brooklyn, *Chemical Publishing*, 1st ed. 1938.
- METHENEY, D. Gregg. — **Potter's compend of human anatomy.** Philadelphia, Toronto, *The Blakiston Co.*, 8th ed., 1947.
- MOENCH, Louis G. — **Headache.** Chicago, *The Year Book Publishers*, 1948.

- NÆGELI, Prof. Dr. Med. O. — **Differential diagnosis in internal medicine.** Chicago, S. B. Debour Publishers, 1940.
- PITKIN, George P. — **Conduction anæsthesia**, Clinical studies, ed. by James L. Southworth and Robert A. Hingson. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1946.
- POTTER, Van R. ed. — **Methods in medical research.** Vol. I. Chicago, Year Book Publishers, Inc., 1948.
- RAWDON-SMITH, A. F. — **Theories of sensation.** Cambridge, Cambridge at the University Press, 1938.
- REICH, Wilhelm. — **Character-Analysis.** New York, Orgone Institute Press, 1942.
- REICH, Wilhelm. — **The function of the orgasm.** New York, Orgone Institute Press, 1942.
- REID, Edith Gittings. — **The great physician** (A short life of Sir William Osler). London, New York, Oxford University Press, 3rd ed., 1942.
- RICCI, James V. — **Diagnosis in gynæcology.** Philadelphia, The Blakiston Co., 1948.
- RICCI, James V. — **One hundred years of gynæcology.** Philadelphia, The Blakiston Co., 1945.
- RIVERS, Thomas M. — **Viral and rickettsial infections of man.** Philadelphia, J. B. Lippincott, 1948.
- SALLE, A. J. — **Fundamental principles of bacteriology.** New York and London, McGraw-Hill Book Co., Inc., 1943.
- SCHERF, David, and BOYD, Linn J. — **Clinical electrocardiography.** Philadelphia, J. B. Lippincott, 1946.
- SHELDON, — **Varieties of human physic.** Harper, fig., 23½ cm.
- SMEDLEY-MACLEAN, Ida. — **Metabolism of fat.** Methuen's monographs on biological subjects. Brooklyn, Chemical Publishing Co., 1943.
- SMITH, Philip E., and COPENHAVER, Wilfrid. — **Bailey's text-book of histology.** Baltimore, The Williams & Wilkins, 12th ed., 1948.
- SORSBY, Arnold. — **Modern trends in ophthalmology.** London, Butterworth & Co., 1948.
- STARR, Kenneth W. — **Delays union in fractures of the long bone.** London, Butterworth & Co., 1947.
- STILES, Walter, and LEACH, William — **Respiration in plants.** London, Methuen & Co., Ltd., 1936.
- STONER, Edmund C. — **Magnetism,** London, Methuen & Co., Ltd., 1946.
- TERMAN & MILES — **Sex and personality.** New York and London, McGraw-Hill Publications in Psychology, 25½ cm.
- TURNER, G. Grey. — **Injuries and diseases of the œsophagus.** London, Cassel and Co., 1946.
- WALKER, Norman. — **An introduction to dermatology.** Edinburgh, W. Green & Son, 10th ed., 1939.
- WEISS, Paul. — **Principles of development.** New York, Henry Holt and Co., 1939.
- WERTHAM. — **The brain as an organ,** Macmillan.
- WIGGERS, Carl J. — **Physiology in health and disease.** Philadelphia, Lea & Febiger, 1945.
- WIGGLESWORTH, V. B. — **The principles of insect physiology.** London, Methuen & Co., Ltd., 3rd ed., 1947.
- WILLARD, Helen S., and SPACKMAN, Clare S. ed. — **Principles of occupational therapy.** Philadelphia, London, Montreal, J. B. Lippincott Co., 1947.
- WILLIS, R. A. — **Pathology of tumours.** London, Butterworth & Co., 1948.
- WILLMER, E. N. — **Tissue culture.** London, Methuen & Co., 1935.
- WOLF, George D. — **Ear, nose and throat.** Philadelphia, London, Montréal, J. B. Lippincott, 1947.
- WORSNOP, B. L., and CHALKLIN, P. C. — **X-Rays,** Methuen's monographs on biological subjects. Brooklyn, Chemical Publishing Co., 1947.
- WRIGHT, Irving Sherwood. — **Vascular diseases in clinical practice.** Chicago, The Year Book Publishers, 1948.

CHRONIQUE, VARIÉTÉS ET NOUVELLES

Cours de perfectionnement

Le cours de perfectionnement organisé par l'Institut d'anatomie pathologique de l'université Laval, sous la direction du professeur Carlton Auger, a obtenu un immense succès.

En voici le programme :

Les sarcomes des tissus mous : docteur Jean-Louis Bonenfant en 5 leçons, du 4 novembre au 2 décembre inclusivement.

Les tumeurs du placenta : docteur Carlton Auger en 3 leçons, du 13 janvier au 27 janvier inclusivement.

La pathologie pulmonaire du nouveau-né : docteur Carlton Auger en 2 leçons, les 3 et 10 février.

Les néphroses : docteur François Gagné en 2 leçons, les 17 et 24 février.

N. B. — Ces leçons ont été préparées à l'intention des médecins, des médecins-résidents et des internes seniors.

Boursiers de la Société canadienne du cancer

La Société canadienne du cancer vient d'attribuer cinq bourses d'études à des médecins pour leur permettre de poursuivre leurs études sur le cancer. Les docteurs Georges Normand, des Trois-Rivières, et Robert Garneau, de Québec, sont au nombre de ces boursiers ; le premier travaillera à New-York et le second à Oxford, en Angleterre.

Le docteur Brunschwig à l'université Laval

En février, le professeur Alexander Brunschwig, gynécologue au *Memorial Center of Cancer*, de New-York, et professeur à l'université Cornell, a présenté trois travaux scientifiques à Laval. A la Faculté, il a parlé du *Traitement chirurgical des récidives du cancer utérin après radiothérapie* puis de la *chirurgie des cancers hépatiques primaires et secondaires* ; à l'Hôtel-Dieu, il a présenté une clinique intitulée *la physiologie du pancréas humain telle que nous l'a enseignée la chirurgie radicale dans le cancer du pancréas*.

Le docteur Robert Garneau en Angleterre

Le docteur Robert Garneau, assistant au département d'anatomie pathologique, profite d'une bourse d'études, attribuée sous forme d'échange par l'Institut national du cancer au Canada et la campagne du Cancer de l'Empire britannique, pour faire un stage d'études d'un an en Angleterre. Son expérience à l'Institut d'anatomie pathologique de Laval et dans les hôpitaux de Québec le prépare à établir des comparaisons entre les degrés d'avancement dans la recherche sur le cancer chez nous et à l'étranger. Gradué à Laval en 1949, il vient de passer un an à Paris chez le professeur Charles Oberling. Il étudiera sous la direction du docteur Robb-Smith à l'université Oxford.

Pierre JOBIN.

Relations médicales franco-canadiennes *

1. L'Association des médecins canadiens en France ;
2. La Commission d'orientation ;
3. L'Institut scientifique franco-canadien ;
4. L'Association des médecins de langue française du Canada.

1. Presque tous les médecins canadiens-français font partie de l'*Association des médecins de langue française du Canada*. Cette importante association, fondée en 1902 par le docteur Michel-Delphis Brochu et dirigée actuellement par le docteur Émile Blain, possède à Montréal un

* Nous extrayons les notes suivantes d'un article publié dans la *Presse médicale*, 1953, 61, n° 68, par nos amis Kourilsky et Hillemand sur les organismes qui coordonnent les rapports entre les médecins français et canadiens, tant en France qu'au Canada.

secrétariat permanent (*Union médicale*, 326 est boulevard Saint-Joseph) elle édite un journal, *L'Union médicale du Canada* ; possède une belle bibliothèque médicale ; organise chaque année un important Congrès, auquel elle invite généreusement un médecin français, délégué officiel du gouvernement français. Le séjour de ce médecin est d'environ un mois et, pendant ce temps, il donne toute une série de conférences dans les hôpitaux de Montréal, de Québec, des Trois-Rivières, de Sherbrooke, de Chicoutimi et d'Ottawa.

2. *L'Institut franco-canadien*, fondé il y a plus de vingt-cinq ans par M. Dalbis, ancien professeur français au collège Stanislas, et par M. Édouard Monpetit alors secrétaire général de l'université Laval de Montréal, a pour but essentiel l'échange de conférenciers entre le Canada et la France. C'est ainsi que vinrent au Canada les plus éminentes personnalités de la théologie, des lettres, des sciences, des arts, de la médecine. Réciproquement, les Canadiens envoient en France leurs meilleurs représentants.

La médecine fut toujours bien représentée dans l'Institut. Citons les noms des professeurs Lemierre, Clerc, Chiray, Sergent surtout, qui, grâce à l'Institut d'abord puis à l'appui de la Faculté de médecine de Québec, fit avant la guerre de nombreuses missions avec un succès qui est encore présent dans toutes les mémoires.

Depuis la guerre, les professeurs Pasteur Vallery-Radot, Justin-Besançon, Kourilsky, Lenègre, Fabre, Dumas et combien d'autres ont été les conférenciers de l'Institut, pour faire un enseignement déterminé.

Les professeurs Lépine et Simonnet à Montréal, et Oberling à Québec, sont annuellement, ou presque, les invités des universités canadiennes.

En France, autrefois, les étudiants venaient individuellement et cherchaient leur voie dans le dédale du système hospitalier parisien. Si beaucoup revenaient au Canada heureux de leur séjour, certains étaient au contraire déçus d'avoir suivi des Services surchargés, s'étonnaient de ne pas avoir trouvé le « Cours de perfectionnement », réplique des Cours américains, d'autres s'égarèrent et perdaient plusieurs mois d'un temps précieux.

C'est pour remédier à cet état de choses qu'ont été créés deux organismes, le premier canadien, « l'Association des médecins canadiens en France », le second français, « la Commission d'orientation ». Ces deux organismes existent côte à côte et fonctionnent en étroite union.

Ils sont en relation intime avec la Maison canadienne de la cité universitaire et les Facultés de médecine du Québec.

3. *L'Association des médecins canadiens en France* a été créée en 1948 par le docteur Donatien Marion assisté par MM. Eugène Thibaut (Montréal) et par Richard Gaudet (Sherbrooke). Elle groupe tous les étudiants en médecine ainsi que les médecins canadiens de passage.

Le but de cette association est de fournir toute une série de renseignements : les uns sont d'ordre matériel et concernent les places libres à la Maison canadienne, ou les appartements, les hôtels ou pensions de famille à tradition canadienne ; les autres sont d'ordre médical.

4. *La Commission d'orientation* a été déléguée à la Maison canadienne par le Comité médical franco-canadien de l'A.D.R.M. à la Faculté de

Paris (ce comité comprend toutes les personnalités médicales hospitalières parisiennes ou provinciales qui s'intéressent au Canada). La Commission a été créée par le doyen Binet et placée sous l'égide des professeurs Kourilsky et Justin-Besançon. Elle se réunit à la Maison canadienne le deuxième mardi de chaque mois.

A chaque séance le médecin canadien nouvellement arrivé passe devant la Commission.

L'orientation est faite pour toute la France, car il est des cas où les médecins canadiens ont intérêt à étudier en province. Ceci est particulièrement vrai pour les chirurgiens qui ont avantage à faire leurs stages et leur instruction chirurgicale dans des Services bien organisés, mais où les étudiants ne sont pas trop nombreux.

Un nombre important de médecins canadiens ont été aussi, à la demande de la Commission, pris en charge par les universités de Lyon, de Lille et par l'École de médecine de Nantes.

Donc, au cours d'une conversation amicale, l'étudiant ou le médecin sont orientés le matin vers un Service hospitalier, l'après-midi vers les laboratoires, soit de physiologie, soit d'anatomie pathologique, soit de dissection. Cette orientation est faite en fonction de la carrière que le jeune médecin doit faire ultérieurement au Canada et des examens qu'il devra plus tard subir dans son pays. La Commission leur indique d'autre part les cours à suivre, tant à la Faculté que dans les Services hospitaliers. L'étudiant quitte donc son pays, certain d'être accueilli à Paris.

De plus, à chaque séance, la Commission revoit ceux qu'elle a déjà orientés. Neuf fois sur dix l'orientation a été bonne. Mais s'il est mécontent, une nouvelle orientation rectifie l'indication première.

Quand le médecin canadien a terminé ses stages avant de retourner « au pays », il demande à chacun de ses Maîtres une attestation détaillée et circonstanciée de ce qu'il a fait. La Commission d'orientation qui fait la synthèse de l'instruction qu'il a reçue lui délivre des certificats définitifs. Rappelons que tous les hôpitaux sont en liaison étroite avec la Faculté. Ces stages sont valables pour tous les examens, qu'ils doivent subir au Canada. Ils constituent de véritables équivalences.

Enfin le Comité d'orientation s'intéresse à tous les médecins canadiens de passage, venant faire un séjour, même court, dans notre pays. Elle les met en relation avec les professeurs, les médecins des hôpitaux qu'ils désirent connaître, ou les envoie dans tel ou tel Service apprendre telle ou telle technique spéciale.

Ainsi se trouvent réalisés plusieurs buts essentiels : l'étudiant canadien-français n'arrive plus isolé en France, il arrive dans notre pays sachant qu'il sera incorporé dans un groupe de ses compatriotes et sans souci de ses conditions matérielles de vie.

— Il est orienté médicalement de manière à obtenir un rendement maximum et à éviter toute perte de temps inutile ;

— Il sait qu'il est soutenu moralement par des amis, plus âgés, qui sont là pour l'aider et pour le diriger ;

— Il est en liaison étroite avec ses camarades canadiens et, par les orienteurs, avec les milieux médicaux français.

Cours de mycologie médicale

Le département de bactériologie et d'immunologie de l'université McGill, de Montréal, fera un cours de mycologie médicale d'une durée de trois semaines, débutant le 28 juin 1954.

Le cours consistera en leçons et en travaux pratiques dirigés par le docteur F. Blank. Il comprendra une introduction à la mycologie générale, l'étude des techniques utilisées en mycologie et l'étude des champignons causant des maladies chez l'homme et chez les animaux. Le laboratoire sera à la disposition des étudiants toute la journée. Le nombre d'élèves est limité à 16 personnes. Les droits d'inscription sont de 30 dollars.

Les demandes d'inscription doivent être adressées au professeur E. G. D. MURRAY, *Department of Bacteriology and Immunology, McGill University, 3775 University Street, Montréal*, avant le 20 mai 1954.

IV^e Congrès de l'Association internationale pour l'étude des bronches

GENÈVE, 5-6 juin 1954

Cet important congrès qui se tiendra à Genève, sous la présidence du professeur Montandon, directeur de la Clinique universitaire d'oto-rhino-laryngologie de Genève, au printemps prochain, a mis à l'ordre du jour de ses séances les questions suivantes (chaque question étant traitée par 3 rapporteurs) :

I. *La vascularisation sanguine des bronches* : Rapporteurs : professeur Bruni (Milan) ; professeur von Hayek (Vienne) ; et professeur agrégé Latarjet (Lyon).

II. *La place nosologique des « adénomes bronchiques de Jackson »* : Rapporteurs déjà annoncés : professeur von Albertini (Zurich) ; professeur agrégé docteur Galy (Lyon).

III. *Les indications et les résultats des traitements chirurgicaux des bronchiectasies* : Rapporteur déjà annoncé : professeur Brunner (Zurich).

Pour tous renseignements, s'adresser au professeur A. Montandon, Clinique universitaire d'oto-rhino-laryngologie, Hôpital cantonal, Genève.

IV^e Congrès
de l'Association des Sociétés nationales, européennes et
méditerranéennes de gastro-entérologie

PARIS, 27 JUIN - 2 JUILLET 1954

Président : M. René A. GUTMANN.

Vice-présidents : M. Jean BAUMEL (Montpellier) ; Pierre BERTRAND (Lyon) ; André BUSSON (Paris) ; Ch. DARNAUD (Toulouse) ; E. DELANNOY (Lille) ; J.-J. DUBARRY (Bordeaux) ; Jules MONGES (Marseille) ; Alfred WEISS (Strasbourg).

Les sujets à l'ordre du jour sont :

- 1° *L'hypertension portale* ;
- 2° *Le « dumping-syndrome ».*

Conformément aux décisions prises par la Commission administrative du III^e Congrès tenu à Bologne le 24 avril 1952 le Comité a invité à participer à nos travaux des représentants de l'Amérique du nord, de l'Amérique centrale, de l'Amérique du sud, qui ont déjà désigné 15 rapporteurs.

Trois journées seront consacrées à l'exposé des rapports généraux et à leur discussion par des rapporteurs :

1^{re} JOURNÉE : DIMANCHE 27 JUIN :

Matinée

10 heures :

Séance inaugurale sous la haute présidence de M. le ministre de la Santé publique en présence de M. le recteur de l'université de Paris et de M. le doyen de la Faculté de médecine de Paris.

Après-midi

17 heures :

Réception des congressistes par le président du Congrès, M. Gutmann.

2^e JOURNÉE : LUNDI 28 JUIN :

Matinée

9 heures :

Physiologie portale.

Rapporteur général : M. John Grayson (Angleterre).

Rapporteurs : MM. H. Schwiecgk (Allemagne) ; Mallet Guy et G. Devic (France) ; Guido Bassi (Italie) et D. Bennati (Uruguay) :
Sténose et anastomoses expérimentales du système porte.

10 heures 30 :

Exploration des pressions et des vitesses de la circulation dans la veine porte.

Rapporteur général : M. Alan Hunt (Angleterre).

Rapporteurs : MM. Henning (Allemagne) ; S. Sherlock (Angleterre), M. A. Arafa (Égypte).

11 heures 30 :

La radiologie portale.

Rapporteurs généraux : MM. A.-M. Dogliotti, Albeatichi et Campi (Italie).

Rapporteurs : MM. Porcher et Caroli (France).

Après-midi

15 heures :

Signes, diagnostic et traitement de l'hypertension portale par obstacle extrahépatique.

Rapporteurs généraux : M. Santy et Pierre Marion (France).

Rapporteurs : MM. Hepp et Mercadier (France) ; A. J. Pavlosky (Argentine) ; et N. Markoff (Suisse).

16 heures :

Signes, diagnostic et traitement de l'hypertension portale par obstacle intrahépatique.

Rapporteurs généraux : MM. Jiménez Díaz (Espagne) ; G. C. Dogliotti (Italie) ; et Max Sagesser (Suisse).

Rapporteurs : MM. H. Kalk (Allemagne) ; Albot et Léger (France) ; P. Alessandrini, G. Bossa et G. Dominici (Italie).

3^e JOURNÉE : MARDI 29 JUIN :

Matinée

9 heures :

Les thromboses aiguës du tronc de la veine porte et de ses branches.

Rapporteur général : M. A. de Souza Pereira (Portugal).

Rapporteur : M. E. Oliver Pascual (Espagne).

9 heures 45 :

Les conséquences circulatoires de l'hypertension portale (en dehors des varices œsophagiennes).

Rapporteur général : M. Gallus (Belgique).

Rapporteurs : MM. Brombart (Belgique) ; Pedro Ramos, Norberto Trevino et Guillermo Haroy Paz (Mexique).

10 heures 30 :

Les varices œsophagiennes.

Rapporteur général : professeur Boerema (Hollande).

11 heures 30 :

La physiopathologie des dérivations portales.

Rapporteur général : M. P. Marion (France).

Rapporteur : M. Jaime Celestino Da Costa (Portugal).

Après-midi

15 heures :

« *Dumping-syndrome* » : *définition et syndrome clinique.*

Rapporteur général : M. Gallart-Mones (Espagne).

Rapporteurs : MM. Fernando Milanes (Cuba) ; Leonides Guadarrama et Octavio Montañez (Mexique) ; et R. Dufresne (Canada).

16 heures 15 :

Syndrome biologique du « dumping-syndrome ».

Rapporteur général : M. Ebbe Nyman (Suède).

Rapporteurs : MM. Mogens Faber (Danemark) ; Ch. Debray et Monges (France) ; Marcelo Royer (Argentine).

4^e JOURNÉE : MERCREDI, 30 JUIN :

Matinée

9 heures :

Rapport étiologique de la chirurgie et du « dumping-syndrome ».

Rapporteur général : M. Édouard Naz (Suisse).

Rapporteurs : MM. W. M. Capper (Angleterre) ; Plinio Bove (Brésil) ; Gonzalez Bueno (Espagne) ; Loygue (France) ; Abraham Ayóla Gonzalez et Ramón Flores Lopez (Mexique) ; Hellemans (Pays-Bas) ; Sten Meurling (Suède) ; et Juan del Campo (Uruguay).

Après-midi

15 heures :

Pathogénie non-chirurgicale et traitement médical du « dumping-syndrome ».

Rapporteur général : M. Auguste (France).

Rapporteurs : MM. Richard Welbourn (Angleterre) ; Reinhold Boller (Autriche) ; Jean Godart et René Vanlerbergue (Belgique) ; José Fernandes Pontes (Brésil) ; Stapler (Argentine) ; et Roy Upham (E.U.A.).

5^e JOURNÉE : JEUDI 1^{er} JUILLET :

Cette dernière journée sera consacrée à des communications libres : seules les Sociétés nationales de chaque pays seront habilitées à désigner les rapporteurs chargés de ces communications.

Les rapporteurs généraux auront 15 minutes pour exposer leur rapport général.

Chaque rapporteur disposera ensuite de 10 minutes pour présenter son rapport.

Le rapporteur général disposera ensuite de 15 minutes pour conclure.

Les orateurs devront prendre la parole dans une des cinq langues officielles du Congrès : français, allemand, anglais, espagnol, italien.

La traduction simultanée en sera assurée en français et en anglais.

Pendant la durée du Congrès, un certain nombre de manifestations sont prévues : réception par le président du congrès, représentation de Ballets au théâtre national de l'Opéra, banquet à l'Orangerie du château de Versailles suivi de l'illumination des jardins et des fontaines, et d'une évocation des souvenirs historiques du château.

Le Congrès de l'Association d'Études physio-pathologiques du foie et de la nutrition suivra immédiatement le IV^e Congrès, et se tiendra à Vichy sous la présidence de Monsieur R. A. Gutmann, du 2 au 5 juillet 1954.

Les sujets à l'ordre du jour sont : *Les dyskinésies biliaires*.

Rapporteurs : MM. Albot, Kapandji et Caroli (France) ; Dos Santos (Portugal) ; Massion (Belgique) ; Vespignani (Italie).

Un certain nombre de manifestations sont prévues à Vichy : Visite des monuments historiques de la région, représentation théâtrale de gala, et dîner par petites tables au Grand Casino de Vichy. Les auditeurs du IV^e Congrès, et les personnes inscrites qui les accompagneront, seront transportées gracieusement par train spécial à Vichy et seront, pendant toute la durée de leur séjour à Vichy, les hôtes de la Compagnie fermière.

Le montant de la cotisation a été fixé à 10,000 francs pour les congressistes, et à 5,000 francs pour les personnes qui les accompagnent. Cette cotisation donne droit au volume des Rapports et des Communications, ainsi qu'à toutes les manifestations prévues au programme, tant à Paris qu'à Vichy.

Pour tous renseignements d'ordre scientifique, s'adresser à l'un des secrétaires généraux :

Le docteur G. Beaugeard, 6, place Saint-Michel, Paris (VI^e).

Le docteur R. Viguie, 79, boulevard Malesherbes, Paris (VIII^e).

Pour tous renseignements d'ordre pratique, s'adresser au Secrétariat technique du Congrès :

Madame Sez nec (SOCFI), 1^{er}, rue Chanez, Paris (XVI^e).

Les Agences de voyage WATA sont chargées de toute l'organisation touristique du Congrès, et sont susceptibles, pour tous les pays étrangers, de fournir les renseignements nécessaires.

Un comité de dames s'emploiera à rendre agréable le séjour des personnes accompagnant les congressistes.
