

# Laval médical

VOLUME 33

NUMÉRO 10

DÉCEMBRE 1962

## ÉDITORIAL

### LES EFFETS DES IRRADIATIONS SUR LA POPULATION

#### INTRODUCTION

Chaque mois, chaque jour presque, nous entendons parler d'explosions atomiques... ou de leur interdiction éventuelle. Les prises de position se multiplient, souvent d'autant plus tranchées qu'elles sont moins bien informées.

Nous apprenons l'existence de mystérieuses ceintures de radiations autour du globe et les grandes puissances se lancent dans des expériences qui, selon les uns, ont pour but de les étudier et, selon les autres, réussiraient surtout à les perturber. Chacun s'interroge sur les dangers de l'irradiation que ce soit pour les cosmonautes, pour nos descendants ou pour nous-mêmes. A côté de cela, les applications pacifiques de la physique nucléaire se multiplient, tant pour la production d'énergie que par l'apparition de toute une gamme de produits nouveaux. (1)

Avec la technologie atomique, la technologie de l'espace, il se crée une médecine atomique, une médecine de l'espace. Nous laisserons de côté cette dernière, car si une branche passionnante de la physiologie est en train de naître par et pour les cosmonautes, il faut bien admettre que, d'ici quelques années encore, les découvertes dans ce domaine n'auront qu'un intérêt

purement documentaire pour l'immense majorité des gens. (2)

Au contraire, nous sommes tous exposés aux retombées radioactives et nous serons bientôt tous amenés à utiliser, sous l'une ou l'autre forme, des produits de l'industrie atomique.

Même ce seul domaine est bien vaste et, alors que les chiffres et les interprétations s'accumulent dans certains secteurs, nous devons réaliser notre ignorance encore presque totale de certaines des réactions biologiques fondamentales à l'irradiation. Néanmoins, à défaut d'un jugement définitif sur ces problèmes, beaucoup, parmi les médecins surtout, aimeraient pouvoir s'en faire une opinion personnelle circonstanciée. Aussi, au prix de pas mal de simplifications et de démonstrations elliptiques, vais-je essayer de passer en revue quelques questions d'actualité que l'on peut, me semble-t-il, formuler ainsi :

1° A quelle irradiation la race humaine est-elle soumise ?

2° Quelle est, dans l'irradiation totale, la part des radiations d'origine artificielle et, entre autres, celle des applications de l'énergie atomique ?

3° Quels sont les risques immédiats et lointains associés aux divers types d'irradiation ?

4° Quelle protection et quelle thérapeutique sont possibles ?

5° Quelle doit être notre attitude ?

#### 1° *L'irradiation naturelle :*

Il faut d'abord rappeler que tous les êtres vivants et les hommes en particulier ont toujours été soumis à l'action de radiations ionisantes provenant du cosmos et des isotopes radioactifs naturels terrestres. (3)

La civilisation en créant de nouvelles sources de radiations n'a fait qu'augmenter la dose d'exposition. L'importance du risque est nouvelle, non sa nature.

La première difficulté réside dans le choix d'une unité de mesures. Le *rad* (100 ergs/gm) permet d'exprimer la quantité d'énergie radiante absorbée, sans tenir compte cependant de l'efficacité biologique variable des diverses radiations. On utilise donc, pour ces calculs, le *rem* (*roentgen-equivalent-man*), égal au *rad* multiplié par un coefficient représentant l'efficacité biologique relative (R.B.E.) de chaque type de radiation. Ce coefficient est, par définition, de 1 pour les rayons X usuels, il est un peu inférieur à l'unité pour les rayons  $\gamma$  de  $^{60}\text{Co}$  mais s'élève à environ 10 pour les rayons  $\alpha$  ; il est très variable, selon les conditions expérimentales, pour les neutrons. On est donc handicapé au départ par la nécessité d'utiliser une unité qui n'a pas une valeur absolument fixe (4, 4 bis 5 et 6).

Les sources d'irradiation naturelle sont de deux sortes : rayons cosmiques et radioisotopes naturels. L'intensité du rayonnement cosmique est assez constante au niveau de la mer, dans les latitudes tempérées. On l'évalue à 28 millirem par an (28 mrem). Cependant, l'intensité est triple à 3 000 mètres d'altitude ; il n'existe aucun moyen pratique de se protéger de ces rayons. (3)

L'irradiation due aux radioéléments provient en partie de l'uranium et de ses produits de dégradation se trouvant dans les matériaux qui nous entourent, en partie des radioéléments de notre organisme.

L'irradiation terrestre peut varier énormément d'une région à l'autre. Le granit contient plusieurs fois autant de radioéléments que le calcaire. On a choisi comme valeur moyenne 47 mrem/an pour l'irradiation terrestre et 2 mrem/an pour l'irradiation atmosphérique. Néanmoins, des mesures faites en Suède ont montré que la dose reçue dans une maison construite en matériaux solides peut être 4 fois supérieure à celle observée dans la rue (3).

Sur des terrains uranifères, au sens habituel du terme, la dose absorbée augmente beaucoup. Dans certaines régions du Katanga ou de l'état de Kérala aux Indes, l'irradiation terrestre est 10 fois supérieure à la moyenne (500 mrem/an) et peut atteindre par endroits 5 rem/an (100 fois la valeur de base) (7).

Dans l'organisme, les radioéléments naturels ( $^{14}\text{C}$ ,  $^{40}\text{K}$ , et uranides) se fixent selon leurs affinités biochimiques en quantités très variables d'un organe à l'autre : la dose reçue varie en conséquence. Aux gonades, l'irradiation interne est de l'ordre de 23 mrem/an ; l'irradiation totale due à des sources naturelles est donc de 100 mrem. Les chiffres correspondants sont 51 et 130 mrem/an pour les ostéocytes, 15 et 95 mrem/an pour la moelle osseuse (7).

La dose génétique significative (dose reçue aux gonades pendant les 30 premières années de l'existence) s'élève donc, du fait de l'irradiation naturelle, à environ 3 rem ; la dose « leucémogène » (dose reçue pendant toute la vie par la moelle) est dans les mêmes conditions d'à peu près 6 rem.

Il faut ici encore souligner les variations considérables de ce que l'on peut considérer comme des conditions « normales » ou « typiques » : dans bien des cas, la dose reçue peut être plusieurs fois supérieure à ces valeurs approximatives.

#### 2° *L'irradiation artificielle :*

Les applications des découvertes de Röntgen et des Curie ont prodigieusement augmenté, depuis les 20 dernières années, les chances d'irradiation de la population.

Nous ne nous attarderons pas sur la radiothérapie ; on ne peut interdire une méthode de traitement qui est parfois la seule efficace, à cause d'un risque hypothétique : s'il guérit de sa tumeur, le patient, souvent âgé au départ, pourrait faire une leucémie vingt ans plus tard.

De même, l'exposition professionnelle des radiologues ou des personnes travaillant avec des isotopes radioactifs est régie par des règles spéciales, qui sont devenues extrêmement sévères. En une carrière pourtant courte, j'ai été témoin de la réduction des doses permises de 50 rem/an à 12 rem/an (et 5 rem/an aux gonades) (8).

En fait, la plupart des personnes travaillant dans ce domaine reçoivent maintenant beaucoup moins que la dose de tolérance. L'industrie atomique est actuellement considérée comme une des plus salubres. Deux enquêtes récentes ont montré que la mortalité des radiologues n'est pas significativement différente de celle des autres médecins, parmi ceux qui ont choisi cette spécialité après 1921 au Royaume-Uni, après 1947-48 aux États-Unis (7 et 9). Radiothérapie et exposition professionnelle ne contribuent d'ailleurs que pour une proportion très minime à l'exposition de la population dans son ensemble (10).

Parmi les sources d'irradiation artificielles non contrôlées, on peut distinguer deux groupes principaux : le radiodiagnostic et les retombées radioactives. Le radiodiagnostic sous toutes ses formes est, de loin, dans les pays les plus civilisés, la principale source d'irradiation artificielle. Il contribue à l'irradiation de la population totale cinquante fois plus que la radiothérapie et la dose accumulée de cette façon, que ce soit aux gonades ou à la moelle, est, dans plusieurs pays, supérieure à celle due à l'irradiation naturelle. Une comparaison exacte n'est pas possible car il s'agit en général d'une irradiation localisée, ce qui diminue les lésions biologiques, mais donnée en un temps très court, ce qui les augmente. Ces deux facteurs agissent en sens opposés mais leur

combinaison doit, dans beaucoup de cas, avoir plutôt pour effet d'augmenter la R.B.E. de ces irradiations (3 et 10).

Les retombées radioactives (*fallout*) sont maintenant au centre de toutes les préoccupations. En cas de guerre atomique, l'irradiation externe due à ces isotopes serait probablement le principal risque pour les survivants des pays belligérants ou voisins ; par contre, tant qu'il ne s'agit que d'explosions expérimentales, à distance, elle est négligeable (une fraction de mrem/an) (7).

Le risque est ici dû à l'irradiation interne par les isotopes incorporés dans l'organisme. La plus grosse part de la radioactivité est fournie par quelques radioisotopes.  $^{137}\text{Cs}$ , qui a un métabolisme semblable à celui du K, et  $^{14}\text{C}$  se répartissent dans tout le corps.  $^{131}\text{I}$  se fixe dans la thyroïde : du fait de sa période relativement courte (8 jours), on le trouve en quantité très variable et il a pratiquement disparu 2 mois après l'explosion atomique. Par contre, à la suite de précipitations dans une région exposée à des retombées radioactives peu de temps après la libération de radioéléments dans l'atmosphère, il est déjà arrivé que le taux de cet isotope dans le lait dépasse largement, pendant quelques jours, le maximum (accepté) de 700 micro-microcuries ( $700 \mu\mu\text{c}$ ) par litre de lait. Celui-ci devrait alors être immédiatement retiré des circuits de distribution et envoyé aux fabriques de lait en poudre. (11)

Le radioélément le plus important du groupe est probablement  $^{90}\text{Sr}$  : il constitue une partie importante de l'activité, il a une longue période (28 ans) et il se fixe de façon durable dans l'os, organe particulièrement sensible à l'irradiation chronique (12, 13 et 14). Les principales sources alimentaires de  $^{90}\text{Sr}$  sont le lait pour les populations occidentales, le riz en Orient. Les doses reçues sont 6 fois plus faibles dans le premier cas ; le métabolisme du Sr est fort semblable à celui du Ca mais il existe, chez les vertébrés une discrimination en faveur du Ca... les vaches font donc une première et efficace filtration à notre avantage (7).

Au total, la dose significative qui sera reçue du fait des retombées radioactives par les gonades des personnes nées après 1945 dépend de deux facteurs : la durée des essais d'armes atomiques et la façon dont les retombées se produiront. Pour la dose à la moelle, un troisième facteur est le type d'alimentation.

Le tableau donne différentes valeurs pour ces doses en supposant que les expériences atomiques se terminent à la fin de 1962 ou d'ici quelques années (1968) ou, au contraire, continuent indéfiniment (un équilibre serait atteint après environ un siècle). Le calcul de la contamination terrestre a été fait d'après deux hypothèses plausibles, l'une pessimiste, l'autre optimiste.

En supposant que les explosions atomiques dureront encore quelques années, elles seront donc *potentiellement* capables de donner une dose accumulée qui, chez nos enfants, correspondra à 1 pour cent de l'irradiation naturelle aux gonades, à 5 pour cent au niveau de la moelle. Au contraire, dans les pays à haut

niveau de vie, les doses attribuables au radiodiagnostic correspondent *actuellement*, aussi bien au niveau des gonades que l'os, à plus de 100 pour cent de l'irradiation naturelle (voir tableau).

### 3° Signification biologique de l'accroissement de radioactivité de la biosphère :

On distingue généralement les effets somatiques, qui frappent l'individu irradié, et les effets génétiques qui se manifesteront dans sa descendance.

Les réactions immédiates à l'irradiation sont hors de question ici étant donné la modicité des doses données en exposition aiguë : même les apprentis-sorciers jouant avec un appareil de radiodiagnostic ne provoquent plus d'érythème chez leurs patients ! Dans tous les cas, il s'agit donc d'effets-retard qui ne se manifestent que plusieurs années ou même plusieurs générations après l'irradiation causale. En médecine traditionnelle, une comparaison est possible avec les atteintes tardives et héréditaires de la

TABLEAU

*Estimation des doses de radiations de diverses provenances \**  
(Moyennes mondiales, *per capita*, en mrem et en % de l'irradiation naturelle)

SOURCE	Doses reçues aux gonades pendant les 30 premières années de l'existence		Dose à la moelle osseuse pendant toute la vie (70 ans)			
			Calcium alimentaire venant du lait		Calcium alimentaire venant du riz	
Irradiation naturelle.....	3,000	100%	7,000		100%	
Sources artificielles (à l'exception des 2 catégories spécifiées plus bas)..... <i>(c'est-à-dire radiodiagnostic pour plus des 95% de la dose)</i>	500 à 5,000	15 à 170%	supérieur à 7,000		>100%	
Exposition professionnelle (personnel des centres atomiques et radiologiques).....	moins de 60	<2%	au plus 100 à 200		1 à 3%	
Contamination du milieu par les retombées radioactives.			Calcium alimentaire venant du lait		Calcium alimentaire venant du riz	
	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.
Si les essais atomiques continuent :						
Jusque fin 1962.....	18	25 <1%	240	300 ≈4%	1 400	1 870 ≈23%
Jusque fin 1968.....	25	40 ≈1%	310	450 ≈5%	1 800	2 720 25 à 40%
Indéfiniment (équilibre après un siècle).....	60	120 2 à 4%	1 300	2 800 20 à 40%	7 500	17 000 100 à 250%

\* Traduit et recalculé d'après (10).

syphilis. Dans un cas comme dans l'autre, une fois la lésion primitive constituée, il est difficile de prévenir et souvent impossible de guérir ses conséquences lointaines : il faut donc s'attaquer avec énergie à la cause.

Pour les radiations, la fréquence et la gravité des effets-retard dépendent énormément de deux facteurs en rapport avec la dose totale et la protection de l'irradiation : le seuil (*threshold*) et la récupération (*recovery*) (15).

L'importance et même l'existence de ces facteurs est encore le sujet de controverses, ce qui explique que partisans et détracteurs des expériences atomiques puissent, même de bonne foi, citer des chiffres absolument différents quand ils évaluent les effets éventuels des retombées radioactives.

Si l'on note chez *Drosophila* la fréquence des mutations pour des doses décroissantes de rayons X, on obtient une droite qui semble partir de l'origine des coordonnées : on convient de dire qu'il n'y a pas de seuil. (Il faut noter, cependant, que ces effets sont produits par des doses relativement élevées d'irradiation aiguë dans un organisme très différent du nôtre ; il faudrait des millions d'observations pour être certain de l'absence de seuil chez les mammifères supérieurs pour une irradiation correspondant à une fraction de la radioactivité naturelle) (16 et 17). Au contraire, il est à peu près impossible de tuer un rat ou une souris avec une dose aiguë de rayons X inférieure à 400 r, et on les tue à peu près tous avec 900 r : il y a un seuil (auquel il peut être difficile d'assigner une valeur précise) suivi d'une courbe de réponse sigmoïde (17). (Voir figure.) Cette notion de seuil est théoriquement importante. En effet, selon que l'on admette que l'induction de la leucémie est un effet avec ou sans seuil, l'augmentation du nombre de cas que l'on prévoit à la suite des retombées atomiques sera (chaque année dans une population de 3 milliards d'humains) de 15 000 (hypothèse : pas de seuil) ou nulle (hypothèse : seuil de 400 rem) (17).

La faculté de récupération de l'organisme vis-à-vis d'un facteur nocif quelconque est

d'habitude très grande si l'action délétère est répartie sur un temps suffisamment long.

Jusqu'à il y a deux ou trois ans, on lisait dans tous les manuels qu'une récupération était possible dans le cas des lésions somatiques mais qu'il fallait, au niveau génétique, tabler sur une sommation pure et simple des doses reçues (18 et 19).

Actuellement, la tendance est à l'optimisme. La capacité de récupération des mammifères vis-à-vis d'une irradiation chronique paraît très grande. Nous avons récemment vérifié qu'il fallait augmenter de 30 pour cent la dose de rayons pour tuer des rats si, toutes autres choses étant égales, le débit passait de 15 rads/minute à 10 rads/heure ; et, dans les expériences de

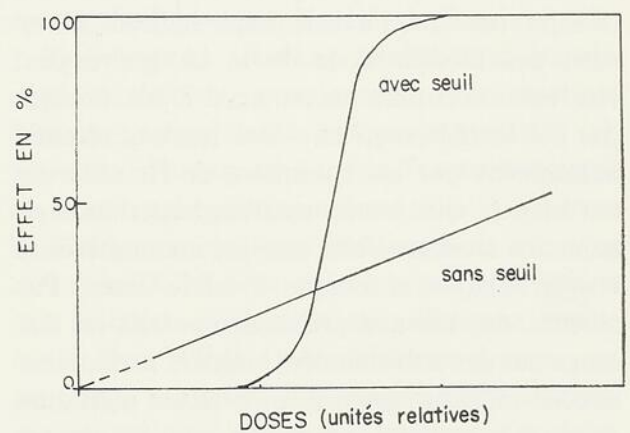


Figure.— Effets biologiques des irradiations en fonction des doses reçues.

Lamerton, des rats recevant 4 rads/jour pendant toute leur existence vivent aussi longtemps que les témoins non irradiés. Cela ne prouve évidemment pas qu'il n'y a pas de danger d'irradiation pour un débit de 4 rads/jour mais que ce risque éventuel n'ajoute rien ou pas grand chose aux aléas ordinaires de l'existence d'un rat de laboratoire (20 et 21) !

Une importante série de travaux de Russel, publiés depuis 1959, ont montré que, chez la souris, la fréquence de plusieurs mutations diminue parallèlement au débit : une dose de rayons  $\gamma$  répartie sur quelques semaines à quelques mois est deux à trois fois moins efficace qu'en irradiation aiguë. La récupération qui

paraît être la règle pour les lésions corporelles, est donc aussi possible pour les gènes. Bien sûr, le problème des effets héréditaires des irradiations diagnostiques reste entier. Par contre, supposons qu'il existe un seuil de quelques rem par an pour les lésions somatiques et, pour les lésions génétiques, un coefficient de récupération égal à celui observé chez la souris par Russel. Si c'était le cas, les effets néfastes des retombées radioactives chez l'homme tomberaient à un pourcentage insignifiant et invérifiable ; même si les pessimistes continuent à tabler sur des milliers de victimes, il ne faut pas oublier que 3 000 personnes affectées par an, cela ne fait à l'échelle humaine, que 1 cas sur 1 million (16, 22 et 23).

Cela ne justifie pas d'ailleurs l'indifférence à ce sujet, car à mon avis le risque indirect provenant des modifications de la biosphère peut être beaucoup plus grave, mais il n'a presque pas été étudié jusqu'ici. Des travaux récents, notamment par les botanistes de Brookhaven ont montré que beaucoup d'angiospermes sont au moins aussi sensibles que les mammifères, à une irradiation chronique à faible dose. Par ailleurs, des travaux préliminaires faits au Katanga par des universitaires belges et malheureusement interrompus par les troubles politiques dans cette contrée ont montré que les plantes croissant sur un sol uranifère sont plus vigoureuses qu'ailleurs, mais cette amélioration de la race est évidemment le fruit d'une sélection portant sur de nombreuses générations. En cas d'augmentation brusque de la radioactivité, il est certain que les mutations létales ou dégénératives seraient les premières à se manifester (24, 25, 26 et 27).

L'attitude de certains nous étonne ; ils s'affolent parce que les retombées radioactives peuvent raccourcir la vie de quelques milliers de personnes ; ils ne s'inquiètent pas de savoir si la radioactivité ne pourrait par exemple, diminuer, ne fut-ce que de quelques pour cent, le rendement des principales graminées alimentaires, ce qui tuerait indirectement des millions de gens.

#### 4° Protection et thérapeutique :

La protection et le traitement contre le syndrome d'irradiation prennent des aspects très différents selon la dose reçue.

En cas de conflit atomique, il ne faut pas se faire la moindre illusion sur l'efficacité des mesures qui pourraient être prises dans la zone soumise aux effets directs de l'explosion.

Beaucoup plus révélateurs que le cas de Hiroshima et de Nagasaki, où la surprise a joué un grand rôle, sont les bombardements massifs de Hambourg à la fin de la dernière guerre mondiale : un Service de protection civile pourtant discipliné et aguerri a été complètement débordé par l'ampleur de la catastrophe... provoquée par des explosifs ayant une puissance totale inférieure à celle de la plus mignonne des bombes atomiques actuelles (28 et 29) !

La zone suivante, celle des retombées radioactives immédiates (*early fallout*) est celle pour laquelle nous connaissons le mieux la biologie des radiations et celle où l'application précoce de mesures préventives élémentaires pourrait sauver une proportion importante de la population (28 et 29).

Tout se ramène à un simple postulat :

Parmi les être humains, préalablement bien portants,

— personne, placé au repos et dans des conditions d'hygiène satisfaisante n'a jamais été tué par une dose d'irradiation inférieure à 400 rem.

— personne, quelle que soit l'excellence de la thérapeutique, n'a jamais survécu à une dose supérieure à 1 000 rem. Le tout est donc de maintenir la dose à un niveau inférieur à la limite de sécurité. (7)

Parmi les protecteurs chimiques, les meilleurs doublent la dose de tolérance mais ils doivent être absorbés quelques minutes avant l'irradiation ce qui leur enlève toute utilité pratique dans le cas présent. (Ils mériteraient par contre d'être utilisés dans beaucoup d'applications médicales des radiations.)

Il reste à tirer le meilleur parti possible de la protection physique. Trois facteurs peuvent réduire la dose : le temps écoulé depuis l'explosion, une épaisseur suffisante de matériaux protecteurs et la distance depuis la source immédiate de radiations.

Il n'est pas possible d'influencer la décroissance de la radioactivité mais, en ayant par exemple des provisions de lait condensé qui permettent de ne pas consommer de lait frais pendant les deux mois qui suivent le début des retombées radioactives, on peut réduire à presque rien la quantité de  $^{131}\text{I}$  ingérée et diminuer significativement celle de  $^{90}\text{Sr}$  (11).

Il existe des matériaux qui absorbent particulièrement bien les radiations mais, en dehors du laboratoire c'est presque partout le béton ou simplement la terre qui seraient les matériaux de choix. Les épaisseurs nécessaires pour réduire, au dixième de sa valeur, la composante  $\gamma$  des radiations émises par les retombées radioactives sont : 1 cm de Pb, 4 cm de Fe, environ 15 cm de béton et 18 à 19 cm de terre (29).

Finalement, la meilleure protection contre les retombées radioactives est encore... la fuite, puisque l'intensité d'une radiation électromagnétique quelconque diminue comme le carré de la distance. Quelqu'un se trouvant dans une pièce entièrement en sous-sol d'une maison à un étage, recevra douze à seize fois moins d'irradiation qu'une personne se trouvant au rez-de-chaussée d'un bungalow.

Le traitement des lésions provoquées dans ces conditions se réduit actuellement à peu de chose. La thérapeutique par greffes de moelle osseuse est encore discutée, elle correspond à un coefficient de réduction de dose assez faible et elle serait d'ailleurs presque certainement irréalisable sur une grande échelle. Par contre, certains médicaments actuellement à l'étude provoquent une élimination sélective du strontium de l'organisme : il serait donc possible de diminuer la fréquence des lésions tardives dues à cet élément (7, 30 et 31). Enfin, pour ce qui est des doses de radiations dues à l'activité humaine, qui sont de l'ordre de grandeur de

l'irradiation naturelle, un certain espoir semble permis.

Le « risque maximum » des retombées radioactives, calculé à partir de pareilles expériences, signifie pour les générations futures un nombre effrayant de morts précoces et de monstruosité; mais les chiffres correspondant au « risque probable » sont beaucoup moins impressionnants et, la plupart du temps, non significatifs. Nous pensons que c'est ce risque probable qu'il faut envisager car, comme le disait Lamerton il y a déjà quatre ans : « Si la règle du *pessimisme maximum*... s'appliquait à tous les autres risques de la vie que nous connaissons mal, comme la contamination chimique de l'atmosphère, la fumée de tabac, la consommation de graisses saturées... nous serions tous déjà morts plusieurs fois » (traduit de l'anglais) (32).

Nous restons pourtant relativement impuissants du fait de notre ignorance des réactions biologiques fondamentales à ces expositions. Il n'y a rien d'étonnant à ce que l'exposition aiguë de mouches du vinaigre (*Drosophila*) à des doses de l'ordre de quelques centaines de roentgen de rayons X ne nous apprenne pas grand-chose des réactions génétiques chez l'homme exposé à des doses 100 fois plus faibles de rayons  $\gamma$  en un temps 1 000 fois plus long ; le plus extraordinaire est qu'il arrive que les réactions observées soient plus ou moins comparables.

#### CONCLUSION

En définitive, j'ai l'impression que les sommes d'énergie et d'argent qui sont consacrées à nous protéger contre les effets en boomerang du développement de la science et de la technologie des radiations doivent encore être accrues mais qu'il faut avant tout procéder à un reclassement des valeurs.

L'action scientifique, sociale ou politique doit se baser sur une connaissance de vrais problèmes et de leur importance relative.

Dans le domaine de la recherche, l'étude directe de la génétique humaine, celle des effets à longue échéance de l'irradiation chronique

sur les organismes supérieurs, tant végétaux qu'animaux, exige des travaux complexes et souvent fastidieux. Je suis convaincu qu'ils devraient pourtant être placés au premier rang, alors qu'ils n'intéressent actuellement qu'une minorité de généticiens et de radiobiologistes.

Les campagnes entreprises pour l'interdiction des expériences atomiques, qui s'efforcent d'écartier le spectre de la guerre atomique, doivent évidemment être encouragées. J'espère quand même que les puissants de ce monde finiront par se rendre au simple bon sens en n'utilisant pas leurs arsenaux atomiques ; je me demande alors si, compte tenu de l'impuissance relative de la plupart d'entre nous dans ce domaine, nous ne devrions pas plutôt nous attaquer à un problème *actuel*, celui de l'utilisation à tort et à travers des radiations médicales. Notre passivité est dans ce cas beaucoup moins excusable car *ici*, nous pourrions faire quelque chose.

Je confierai les conclusions à trois des plus grands noms de la physique, de la biologie et de la médecine.

Morgan pose le problème de la façon suivante :

« En tant qu'« hygiénistes des radiations » (*Health physicists*) mes collègues et moi-même aimerions maintenir l'exposition à toutes les radiations, y compris celles des retombées radioactives et des déchets de l'industrie atomique, au strict minimum compatible avec le bien-être de l'humanité, mais il est parfois difficile à certains d'entre nous de concentrer toute leur attention sur ce qui constitue 1 pour cent du problème de l'exposition aux radiations (les retombées radioactives) tout en se désintéressant complètement des 99 pour cent restant » (traduit de l'anglais) (33).

Muller, qui, en tant que généticien est très alarmé par l'accroissement de la radioactivité, mentionne « les récentes études par Sonnenblick et ses collaborateurs (1951-52), sur les habitudes de travail des médecins de la région de Newark, près de New-York. Ces recherches ont montré que parmi plus de 200 personnes utilisant des appareils de rayons X à des fins

médicales, *pas une seule*, ne connaissait le débit des machines utilisées. En conséquence, certaines donnaient des doses par minute environ 40 fois plus élevées que d'autres » (traduit de l'anglais) (18 et 34).

Il est à craindre que, dans les dernières années, la situation d'ensemble ne se soit guère améliorée ; aussi Bacq lance-t-il un sévère avertissement final :

« Le devoir le plus strict du praticien exige qu'il soit parfaitement entraîné à la manipulation des meilleures machines (et des meilleures techniques) de radiodiagnostic, qu'il réduise au minimum le volume de corps humain irradié et les temps d'irradiation, . . . qu'il refuse les examens superflus du petit bassin chez la femme jeune, enceinte ou non ! De plus, il est amplement démontré que les embryons et les enfants sont plus sensibles aux radiations ionisantes que les adultes . . . Les médecins qui négligent cette protection pour eux-mêmes et pour leurs malades sont à proprement parler criminels » (17).

Roger GHYS,

Laboratoire de Radiobiologie,  
Département de biochimie,  
Faculté de médecine.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. SULLIVAN, W., Physical science and technology ; in The Great Ideas Today. Editor : W. Benton-Encyclopædia Britannica, Inc., 189-243, 1961.
2. The biology of space travel. Editor : N. W. Pirie. The Institute of Biology, Londres, 120 p., 1961.
3. The hazards to man of nuclear and allied radiations. A report to the Medical Research Council, Her Majesty's stationary office, Londres, 128 p., 1956.
4. Recommendations of the International Commission on radiological protection (I.C.R.P.), Copenhagen meeting, 1953, *Brit. J. Radiol.*, Suppl. n° 6, 94 p., 1955.
4. bis *Idem*, 1958 meetings, Pergamon Press, New-York, 18 p., 1959.
5. Report of the International Commission on radiological units and measurements (I.C.R.U.), U. S. Dept. of Commerce, Nat. Bureau of Standards, Handbook 62, 48 p., 1957.
6. GHYS, R., Comparison of the biological efficiency of fast neutrons and caesium gamma rays on « August » rats. *Int. J. Rad. Biol.*, 2, 399-406, 1960.
7. BACQ, Z. M., et ALEXANDER, P., Fundamentals of radiobiology ; Compl. revised 2<sup>e</sup> éd., Pergamon Press, Oxford, 555 p. 1961.

8. A short course in radiological protection. Editors R. J. Sherwood and H. J. Dunster, A.E.R.E., Harwell, England, H. P., /L 23, 1957.
9. COURT-BROWN, W. M., et DOLL, R. Expectation of life and cancer mortality of British radiologists. Proc. Second U. N. Int. Conf. on the peaceful uses of Atomic Energy, Genève, 1958; *United Nations*, 23, 179-182, 1959.
10. Report of the United Nations Scientific Committee on the effects of atomic radiation, General assembly 13<sup>e</sup> session, Suppl. n° 17 (A 13838) New-York, 1958.
11. Iodine<sup>131</sup> in fallout : a public health problem, *Consumer reports*, 27, 446-447, 1962.
12. MIGICOVSKY, B. B., Radioactive contamination of the biosphere, *Canadian Fed. News*, 3, 36-40, 1961.
13. Radioactive contamination of the environment : Public health action. A report prepared by the Nat. advisory Committee on radiation. U. S. Public Health Service, Washington 25, D.C., 1962.
14. Fallout monitoring ... a critical evaluation, *Consumer reports*, 27, 398-400, 1962.
15. Radiation protection and recovery. Editor : A. Holmænder, Pergamon Press, New-York, 392 p., 1960.
16. KAPLAN, J. G., The fallout hazard : an essay in political biology, *Canadian Fed. News.*, 3, 41-48, 1961.
17. BACQ, Z. M., Principes de physiopathologie et de thérapeutique générales, *Sciences et Lettres*, Liège, 370 p., 1959.
18. MULLER, H. J., *Acta Radiologica*, 41, 5, 1954.
19. BACQ, Z. M., et ALEXANDER, P., Fundamentals of radiobiology, 1st ed. Butterworths, Londres, 389 p., 1955.
20. GHYS, R., et ITIABA, K., Influence de l'adaptation au froid sur la radiosensibilité de rats soumis à une irradiation chronique, *Compt. Rend. des Comm. au XXX<sup>e</sup> Congr. de l'ACFAS*, Montréal, 24, 1962.
21. LAMERTON, L. F., STEEL, G. G., et WIMBER, D. R., Sensitivity of mammalian tissues to continuous exposure. In « Fundamentals of Radiosensitivity », Published by Brookhaven Nat. Lab., 158-175, 1961.
22. RUSSEL, W. L., et RUSSEL, L. B., Proc. Second Int. U. N. Conf. on the peaceful uses of Atomic Energy, Genève, 1958, *United Nations*, 22, 360, 1959.
23. MACFARLANE, BURNET, Sir, Autoimmune disease. II. Pathology of the immune response, *Brit. Med. J.*, (oct. 17), 720-725, 1959.
24. SPARROW, A. H., et EVANS, H. J., Nuclear factors affecting radiosensitivity, part I. Fundamentals aspects of Radiosensitivity. Published by Brookhaven Nat. Lab., 76-100, 1961.
25. EVANS, H. J., et SPARROW, A. H., Nuclear factors affecting radiosensitivity, part II. Fundamentals aspects of Radiosensitivity, 101-127, 1961.
26. MERICLE, L. W., et MERICLE, R. P., Radiosensitivity of the developing plant embryo. Fundamentals aspects of Radiosensitivity, 262-286, 1961.
27. MEWISSEN, D. J., DAMBLON, J., et BACQ, Z. M., Comparative sensitivity to radiation of seeds from a wild plant grown on uraniferous and non-uraniferous soils. *Nature*, 183, 1449, 1959.
28. Some effects of ionizing radiations on human beings. Editors : E. P. Cronkite, V. P. Bond et C. L. Dunham U. S. AT. Energy Com., U. S. Gov. Printing office Washington 25, D.C., 1956.
29. The effects of nuclear weapons. Editors S. Glasstone U. S. AT. Energy Com., U. S. Gov. Printing office Washington 25 D.C., 1957.
30. LOUTIT, J. F., Exposé préliminaire sur l'irradiation du corps entier et la transplantation de la moelle, *Rés. des Com. au X<sup>e</sup> Congr. Int. de Radiol.*, Montréal, 134-135, 1962.
31. SETALA, K. M. E., Méthode pour retirer le strontium de l'organisme des animaux de laboratoire, *Rés. des Com. au X<sup>e</sup> Congr. Int. de Radiol.*, Montréal, 273-274, 1962.
32. LAMERTON, L. F., An examination of the clinical and experimental data relating to the possible hazard to the individual of small doses of radiation, *Brit. J. Radiol.*, 31, 229-239, 1958.
33. MORGAN, K. Z., *Bull. atom. scientists*, 15, 384, 1959.
34. SONNENBLICK, B. D., X-ray exposure in routine diagnostic practice : a survey of 117 fluoroscopes, *Genetics*, 37, 627, 1952.

CONSIDÉRATIONS SUR L'OXYURE VERMICULAIRE  
ET LE TRAITEMENT DE L'OXYUROSE \*

Jean-Charles CLAVEAU,\* Maurice TREMBLAY  
Wilfrid LACHANCE et Bertrand TREMBLAY

De tous les parasites intestinaux qui infestent l'enfant, l'agent le plus fréquemment rencontré est l'oxyure vermiculaire.

Au temps ancien d'Aristote et d'Hippocrate, l'oxyure était déjà connu. Depuis, on a beaucoup écrit sur ce parasite intestinal. Les différents aspects du problème de l'oxyurose ont été bien traités : symptomatologie, classification, modes de transmission, cycle vital, tout cela est maintenant bien connu. Nombre de traitements ont été préconisés qui d'année en année, se sont améliorés pour produire maintenant des résultats excellents.

Malgré l'efficacité du traitement actuel, l'oxyure demeure encore aujourd'hui le problème pédiatrique le plus commun ; on attribue à ce parasite la cause de nombreux symptômes.

Le médecin d'enfants voit à peu près chaque jour des mamans qui disent que leurs enfants nerveux ont de petits vers blancs. Si la symptomatologie qu'elles rapportent est des plus variables et des plus imprécises, l'oxyure, cependant, n'en demeure pas moins responsable de véritables crises appendiculaires. Cette question de vers est toujours d'actualité et nous avons voulu étudier certains aspects de cette infestation parasitaire.

Pour ce faire, 204 dossiers ont été relevés ; les enfants concernés sont âgés de 1 à 12 ans. L'infestation constatée a été traitée et contrôlée après traitement. L'étude tient aussi compte du sexe, des symptômes présentés, des modifications de la formule sanguine, de la technique de recher-

che et de l'oxyurose appendiculaire constatée ici en 1960.

Voici donc, colligées en tableaux, les constatations faites d'après une étude de 204 dossiers de patients hospitalisés dans notre Service de pédiatrie et chez qui la recherche des parasites a été faite de routine :

1° La fréquence :

Sur 204 patients, 65 étaient infestés, soit un pourcentage de 31,8.

2° Le sexe :

	Nombre	Pourcentage
Garçons : .....	29	44
Filles : .....	36	56

3° L'âge :

	Nombre	Pourcentage
De 1 à 3 ans : .....	20	31
De 3 à 6 ans : .....	21	33
De 6 à 12 ans : .....	24	36

4° La technique de recherche :

	Nombre	Pourcentage
1. Prélèvement périanal sur celophane (3) .....	65	100
2. Dans les selles .....	2	1,5

\* Travail présenté devant la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval, le 25 octobre 1962.

5° Les symptômes :

	Nombre	Pourcentage
Nervosité et agitation diurnes...	29	45
Appétit diminué et douleurs abdominales.....	10	16
Prurit anal.....	6	9
Diarrhée ou constipation.....	4	6
Sommeil agité.....	3	4
Aucun symptôme.....	13	20

6° La formule sanguine :

Ici, on considère seulement la possibilité d'une anémie, d'une éosinophilie ou des deux à la fois.

	Nombre	Pourcentage
Anémie — (Hémoglobine inférieure à 10 gm.).....	13	20
Éosinophiles élevés (6 à 12%).....	9	14
Aucun changement.....	36	56
Anémie et éosinophilie.....	7	10

7° Le résultat du traitement :

	Nombre	Pourcentage
Efficace.....	63	96,9
Non-efficace.....	2	3,1

8° Oxyurose appendiculaire :

De décembre 1959 à janvier 1961 (12 mois), le département d'histopathologie de notre hôpital a reçu pour analyse 901 appendices, dont 15 révélaient des oxyures, soit un pourcentage de 1,6.

COMMENTAIRES

Cette étude a d'abord été entreprise pour tenter de préciser la fréquence de l'infestation par les oxyures dans notre population infantile. En second lieu, tant de maux sont attribués aux vers, depuis les convulsions et la nervosité en passant par le prurit anal, le grincement de dents et le mal de ventre, que nous avons voulu faire un peu de lumière sur cette question.

En troisième lieu, nous avons utilisé un même traitement chez tous nos malades infestés et nous avons contrôlé le résultat de ce traitement. Les 204 malades qui font l'objet de notre enquête n'ont pas été sélectionnés ; il s'agit simplement de 204 malades de 1 à 12 ans qui ont été admis consécutivement dans notre Service de pédiatrie entre janvier et juin 1962, et pour qui on a fait, de routine, la recherche des parasites et des œufs de parasites.

1. La fréquence :

Comme notre étude le montre, l'oxyurose est très fréquente dans notre région. Près du tiers de tous les enfants en sont atteints. Cette fréquence est beaucoup plus élevée dans les collectivités communautaires où les taux de contamination peuvent atteindre 80 pour cent et plus. Mais ici, il s'agit de patients qui viennent de tous les milieux et de toutes les parties de la région et qui représentent assez bien un échantillonnage moyen de notre population infantile.

2. Le sexe :

Les garçons comme les filles sont infestés, mais l'incidence prédomine chez celles-ci. Le matériel étudié ici nous fait constater un taux de 12 pour cent plus élevé chez les filles que chez les garçons. Cependant, il est difficile d'attribuer à ce fait une signification particulière.

3. L'âge :

Les enfants chez qui ont été effectuées les recherches sont âgés de 1 à 12 ans, et nous les avons divisés en trois groupes pour nous permettre de préciser davantage certains points de l'infestation en cause.

Il est à remarquer que nous n'avons pas recherché systématiquement les parasites chez les enfants de moins d'un an. La parasitose intestinale chez les enfants de cet âge est excessivement rare. L'enfant âgé de moins d'un an ne marche généralement pas, et le danger pour lui d'entrer en contact avec des porteurs de parasites ou des objets souillés est beaucoup moins grand que chez les plus âgés, ce qui rend l'infestation rarissime chez

le jeune bébé. En fait, nous avons recherché l'oxyurose chez nombre d'enfants en bas d'un an et cette recherche a toujours été négative. Par contre, l'infestation se rencontre chez les enfants plus âgés. Notre étude montre un taux de 36 pour cent chez les enfants de 6 à 12 ans ; de 33 pour cent chez ceux de 3 à 6 ans et de 31 pour cent chez les enfants de 1 à 3 ans. Ces constatations nous amènent à conclure avec la plupart des auteurs que l'infestation par les oxyures est surtout manifeste chez les enfants d'âge scolaire et pré-scolaire. A ce stade, les enfants vont davantage dans les collectivités et sont beaucoup plus en contact avec les porteurs de parasites, les poussières et les objets contaminés. Par ailleurs, l'hygiène de l'enfant est souvent plus difficile à réaliser. Ce sont là des facteurs qui favorisent l'infestation par les oxyures chez les enfants d'âge scolaire et surtout chez les enfants de la ville où les contacts contaminants sont plus communs qu'à la campagne.

Au cours de cette étude de 204 dossiers, nous avons trouvé également quatre patients porteurs de *Giardia intestinalis* et deux infestés par des *Ascaris lombricoides*. Cela représente un taux d'infestation de 1,9 pour cent et de 0,95 pour cent respectivement, comparativement à 31,4 pour cent pour l'oxyurose, ce qui confirme la très nette prédominance « du petit ver blanc » ; c'est de cet agent, de ce parasite par excellence dont nous parlent souvent les mamans.

#### 4° Technique de recherche :

Si nous utilisons habituellement deux techniques pour la recherche des parasites intestinaux, soit le prélèvement périanal sur cellophane, soit l'examen dans les selles, le diagnostic positif de l'oxyurose se fait à peu près exclusivement par le prélèvement périanal. Notre statistique est très révélatrice à ce sujet. Il est exceptionnel que cet examen soit négatif en présence d'une infestation par les oxyures. Cet examen, d'ailleurs, est répété trois matins consécutifs chez chaque malade, ce qui lui confère une valeur presque absolue comme examen-diagnostic. Quant à l'examen des selles, il peut, dans bien des cas, déceler l'infestation par

d'autres parasites comme les *Ascaris*, les *Giardias* ou les *Tænia*s.

#### 5° La symptomatologie :

On dit que l'oxyurose est, en règle générale, la plus bénigne des parasitoses intestinales. Sa symptomatologie est la plupart du temps non spécifique, à part le prurit anal. Si certains symptômes peuvent orienter le diagnostic vers la parasitose, notre étude a permis de constater que ce diagnostic est avant tout le résultat d'une recherche systématique.

Il ne faut pas oublier que nos 65 patients infestés n'ont pas été hospitalisés pour oxyurose. A l'exception d'une dizaine de patients chez qui la possibilité de parasitose existait aussi au moment de l'admission, la grande majorité de nos malades ont été hospitalisés pour des maladies qui n'ont rien à voir avec l'oxyurose, comme la broncho-pneumonie, la pyodermite, la néphrite ou la dermatite atopique. En fait, l'oxyurose a été une trouvaille d'examen de routine, et elle n'est qu'un diagnostic secondaire à côté de la maladie principale qui a motivé l'hospitalisation. Cependant la symptomatologie révélée par l'histoire clinique demeure valable, car les signes et les symptômes sont ceux rapportés par le patient ou constatés par la mère.

Nous avons colligé ici les symptômes qui pourraient avoir quelque rapport avec l'oxyurose.

Parmi les 65 enfants infestés, 29, soit 45 pour cent, présentaient une agitation diurne ainsi qu'une nervosité exagérée ; 10, soit 16 pour cent souffraient d'une diminution d'appétit ainsi que de douleurs abdominales ; 9 pour cent avaient du prurit anal ; 6 pour cent de la diarrhée ou de la constipation ; 4 pour cent, un sommeil agité, et 20 pour cent ne présentaient aucun symptôme qui aurait pu manifester la présence d'un parasite intestinal. Il est à noter que dans le tableau de la symptomatologie révélée, le prurit anal qui est pourtant le symptôme le plus commun chez les patients infestés, n'est retrouvé que chez 9 pour cent de ceux-ci. Sans doute, peut-on penser qu'un certain nombre de parents ont oublié de le mentionner ; mais il est plutôt probable que ce

symptôme cardinal de l'oxyurose échappe à l'attention des parents.

Quant aux enfants plus âgés, de 6 à 12 ans (24), trois seulement se sont plaints de prurit anal, ce qui signifie que ce symptôme passe facilement inaperçu, du moins en pédiatrie. Par ailleurs, si le prurit anal n'est pas aussi souvent retrouvé qu'on aurait pu le penser, il est plausible de croire que la nervosité exagérée, la diminution d'appétit et le sommeil agité, sont l'expression d'une irritabilité dont les oxyures peuvent être les agents causaux.

Dans l'ensemble, la symptomatologie de l'oxyurose est loin d'être caractéristique dans notre série de malades, d'autant plus que dans nombre de cas, les symptômes révélés peuvent être rattachés tout aussi bien à la maladie principale comme il arrive dans la dermatite atopique. Quant aux convulsions et au grincement de dents dont certains parents nous parlent volontiers au sujet des oxyures, rien de tel n'est mentionné dans l'histoire clinique et dans les habitudes de nos patients. Il reste 20 pour cent des enfants infestés qui ne présentaient aucun symptôme suggestif d'oxyurose. Cela confirme les données de la littérature sur cette question, mais révèle aussi combien fruste et imprécise peut être la symptomatologie de cette parasitose. Elle échappe facilement à une histoire clinique bien faite, à plus forte raison si elle est masquée par une autre pathologie plus tapageuse comme il arrive souvent.

En conclusion, il ne faut pas s'attendre de trouver des symptômes bien spécifiques en présence d'oxyurose, mais il faut y penser constamment puisqu'un malade sur trois qui vient consulter en est infesté.

#### 6° Modification de la formule sanguine :

Comme nos patients ont été hospitalisés pour une raison médicale autre que l'oxyurose qui a été accessoirement découverte, il est normal de penser que les modifications de la formule sanguine puissent être d'abord attribuées à la maladie première.

Cette considération étant faite, notre étude révèle qu'il existe aucun changement chez 56 pour

cent de nos malades ; par ailleurs, 24 pour cent de ceux-ci présentent une anémie (hémoglobine inférieure à 10 gm) ; 14 pour cent ont une éosinophilie de 6 à 12 pour cent et 10 pour cent, soit 7 patients, manifestent une anémie accompagnée d'une éosinophilie. 24 pour cent de nos malades infestés montrent donc une augmentation du nombre des éosinophiles, ce qui représente un pourcentage relativement faible, si l'on tient compte du fait que plusieurs de nos malades souffraient d'asthme et de dermatite atopique souvent responsables d'une augmentation de l'éosinophilie, Celle-ci, pour fréquente qu'elle soit, n'est pas le témoin habituel de l'oxyurose comme on l'affirme trop facilement.

#### 7° Résultats du traitement :

Notre traitement s'est avéré efficace chez 63 des 65 enfants traités soit chez près de 97 pour cent. L'efficacité de la thérapeutique vermifuge actuelle n'est plus à démontrer. La composition de la médication vermifuge (oxyurazine\*) que nous avons utilisée est la suivante :

Citrate de pipérazine. . .	100 mg	Séné. . . . .	180 mg
Extrait de spigélie. . . . .	100 mg	Gaultherie. . .	3,9 mg
Pour 1 c.c. de sirop.			

Ce médicament est agréable au goût et bien toléré par l'enfant. Aucune réaction secondaire n'a été observée chez nos malades, qui, dans la plupart des cas, recevaient aussi d'autres médicaments pour le traitement de la maladie principale. Le traitement est de trois jours et la dose est variable selon l'âge de l'enfant, soit de 1/2 à 3 cuillerées à thé matin et soir.

Nous avons contrôlé l'efficacité de la médication en effectuant trois prélèvements périanaux, deux jours après la fin du traitement pour rechercher les œufs d'oxyures. Dans 96,9 pour cent des cas, cette recherche a été négative, ce qui démontre bien l'efficacité de ce sirop vermifuge.

Ce traitement facile, de courte durée, bien toléré par l'enfant, d'une excellente efficacité et sans complication nous a donné entière satisfaction.

\* Produit du Laboratoire Mériot.

8° *Oxyurose appendiculaire* :

Il existe une parasitose appendiculaire à laquelle le clinicien doit penser en présence d'une douleur abdominale à la fosse iliaque droite.

Les auteurs rapportent des incidences de 1 à 12 pour cent. Ici, au département d'histopathologie de l'Hôtel-Dieu Saint-Vallier, le pourcentage des parasitoses appendiculaires est de 1,6 ; elles sont toutes dues à l'oxyure vermiculaire et l'on peut dire que dans nos milieux seule l'oxyurose appendiculaire a été constatée.

Histologiquement, la parasitose appendiculaire ou, si l'on veut, l'oxyurose appendiculaire puisqu'elle est la plus fréquente, a été l'objet de maintes controverses.

Actuellement, on admet avec Chipps (1948) que, histologiquement, la muqueuse intestinale demeure intacte dans la plupart des cas de parasitose appendiculaire ; il s'établirait simplement une obstruction mécanique de la lumière appendiculaire, celle-ci étant remplie de parasites. Berdnikoff (1962) partage aussi cette opinion, que les symptômes après contrôle rigoureux, sont bien ceux de l'appendicite. Chipps pense alors que la parasitose peut bien simuler le syndrome d'appendicite et que l'appendicectomie, par conséquent, demeure justifiée.

Tout médecin en présence d'une douleur appendiculaire doit avoir à l'esprit la possibilité d'une parasitose de cet organe.

## CONCLUSION

Cette étude sur l'infestation par l'oxyure vermiculaire est bien incomplète, mais elle permet de rappeler certains faits concernant cette parasitose.

L'oxyurose est fréquente dans le milieu infantile, sa symptomatologie est fruste et, de ce fait, facilement masquée par une autre pathologie coexistante comme il arrive habituellement.

Si le prurit anal n'est pas aussi manifeste qu'on le croit généralement, il semble bien que l'oxyurose rend instables et plus agités un certain nombre d'enfants déjà constitutionnellement nerveux.

L'absence de symptôme chez beaucoup de personnes infestées favorise la contamination dans l'entourage et rend l'application du traitement plus délicate.

Le traitement actuel à base de pipérazine et, plus récemment encore, de pyrvinium, donne d'excellents résultats, mais il ne saurait être valable s'il ne s'applique à tous les enfants d'une même famille et parfois même d'une petite collectivité (crèche) en plus des soins d'hygiène particuliers.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BERNIKOFF, G., *et al.*, Parasitose appendiculaire, *Union méd. du Canada*, 91 : 121, (janvier) 1962.
2. CHIPPS, H. D., Oxyuris in the appendix, *Northwest Med.*, 47 : 662, 1948.
3. MATHIEU, H., Oxyurose, *La médecine infantile*, 9 : 1957.
4. NELSON, Waldo, E., *Textbook of pædiatrics*, 7<sup>e</sup> éd., 1959.
5. ROYER, A., *et al.*, Pinworms infestation in children : the problem and its treatment, *Can. Med. Ass. J.*, 86 : 1962.

## SYNDROME DE MEIGS \*

Maurice CAOUCETTE, F.R.C.S. (C) et Jean BLANCHET  
Service de gynécologie de l'Hôtel-Dieu de Québec

### INTRODUCTION

Parmi les syndromes décrits en gynécologie, celui de Demons-Meigs est l'un des plus intéressants et des plus discutés. Nombreux sont les auteurs qui ont traité ce sujet, chacun élaborant sa théorie et essayant d'apporter un peu de lumière sur l'étiologie et la pathogénie de cette entité.

Le premier cas accepté par Meigs lui-même dans un relevé qu'il a fait de la littérature mondiale en 1954 fut celui de Cullingworth, à Manchester, en 1879. Depuis plusieurs cas ont été rapportés bien que tous ne répondent pas aux critères établis par Meigs (5). Les critères en question exigent 1° que la tumeur soit bénigne, solide, et d'origine ovarienne ; 2° qu'il y ait présence d'ascite et d'hydrothorax ; 3° que l'ablation de la tumeur soit suivie de la disparition des épanchements sans récurrence.

Certains auteurs, tel Novak (7), contestent la rigueur de ces critères et voudraient étendre ce syndrome à toutes les tumeurs ovariennes productrices d'ascite et d'hydrothorax, qu'elles soient bénignes ou malignes. Par contre, la plupart des cliniciens sont de l'avis de Te Linde (10) et Meigs, que la découverte de cellules malignes exclut automatiquement ce syndrome.

Il nous a paru intéressant de rapporter ici un cas que nous avons eu l'occasion d'observer cette année et qui nous semble bien conforme aux exigences requises pour être diagnostiqué comme syndrome de Meigs.

\* Travail présenté devant la Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval, le 8 novembre 1962.

### OBSERVATION

Mademoiselle U.T., 57 ans, est hospitalisée à la demande de son médecin de famille pour une tumeur abdominale avec douleurs lombaires irradiant vers l'abdomen.

#### *Antécédents :*

Il s'agit d'une patiente sans passé pathologique important, et ménopausée depuis sept ans.

#### *Maladie actuelle :*

Environ trois mois avant son hospitalisation, elle a ressenti subitement une douleur lombaire bilatérale, douleur très vive, lancinante et irradiant vers les deux fosses iliaques. Cette douleur, légèrement soulagée en position debout, s'accompagnait d'une dyspnée d'effort et de décubitus. La douleur ainsi que les autres symptômes ont persisté quatre jours et sont ensuite disparus graduellement. La patiente n'a alors ressenti aucun trouble urinaire ni gynécologique. Elle nous signale un amaigrissement de douze livres et des épisodes passagers de ballonnement abdominal depuis ce temps, ainsi qu'une augmentation progressive du volume de son abdomen. Une semaine avant son entrée à l'hôpital, elle a présenté une autre crise douloureuse identique à la première avec dyspnée de décubitus.

#### *Examen physique :*

A l'examen de la patiente, deux systèmes retiennent notre attention.

D'abord, au point de vue pulmonaire, à la percussion, on note une matité aux deux bases et à l'auscultation, une disparition complète du murmure vésiculaire. Ensuite, l'examen de l'ab-

domen permet de constater une grosse masse sus-pubienne, dure, mobilisable et douloureuse à la palpation. On note de plus la présence d'ascite. Le reste de l'examen physique est négatif.

Au point de vue laboratoire, la formule sanguine, l'examen des urines et une azote uréique sont normaux. Une urographie laisse voir une opacité dans le petit bassin mais un arbre urinaire sensiblement normal des deux côtés. Une radiographie pulmonaire montre des épanchements pleuraux bilatéraux.

Devant ce syndrome clinique, on décide de pratiquer une laparotomie avec le diagnostic préopératoire : syndrome de Meigs, fibrome de l'ovaire droit.

#### Opération :

« A l'ouverture de l'abdomen, on aspire environ 400 cm<sup>3</sup> d'ascite de couleur citrin. On constate la présence d'une tumeur ovarienne droite de type fibrome de la grosseur d'une tête de bébé, mobile par rapport aux tissus voisins. Par ailleurs l'utérus et l'autre annexe sont d'aspect normal. Après aspiration de l'ascite, on procède à l'hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale selon le procédé habituel. En explorant le reste de l'abdomen, on se rend compte que le foie est lisse et normal, que la vésicule biliaire, l'estomac, la rate, les reins et le petit intestin sont normaux. »

Les suites opératoires sont essentiellement normales. Une radiographie pulmonaire tirée huit jours après l'intervention montre la disparition des épanchements pleuraux, et la patiente quitte l'hôpital guérie.

#### Anatomie pathologique (rapport du laboratoire) :

L'examen *macroscopique* de la pièce (figure 1) permet de constater un utérus sensiblement normal avec cinq formations polypoïdes au niveau de l'endomètre. Les trompes sont normales. Deux ovaires : l'un est bosselé, scléreux, grisâtre et de volume normal ; l'autre correspond à un petit rudiment de 2 cm de diamètre auquel est attachée une grosse masse grisâtre, à surface externe lisse, mesurant 16×14×10 cm. La surface externe est parcheminée de formations vasculaires

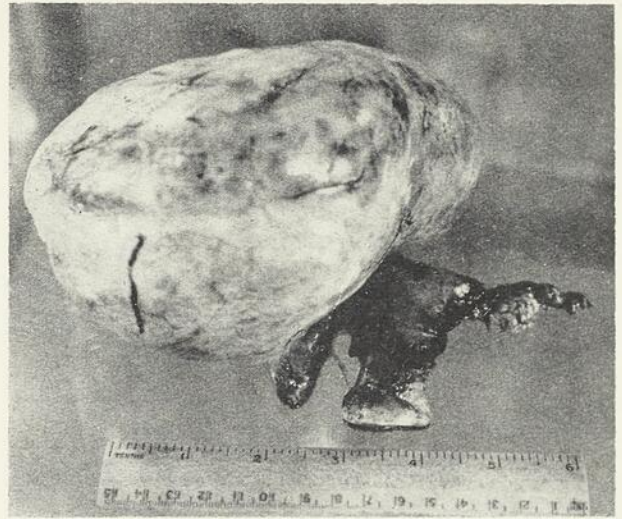


Figure 1.— Aspect global de la pièce opératoire.

et cette masse est rénitente. A la coupe (figure 2), la surface est lisse, grisâtre et parsemée de foyers hémorragiques. Près de l'une des surfaces, il y a une formation caverneuse de 2 cm de diamètre et remplie d'un liquide citrin clair et de matières gélatineuses de même couleur.

#### Examen microscopique :

*Utérus.* La muqueuse présente quelques structures polypeuses, sessiles formées par des glandes endométriales qui sont souvent dilatées et kystiques. Ces glandes sont entourées d'un stroma qui devient parfois fibro-scléreux. Le myomètre est un peu atrophique.

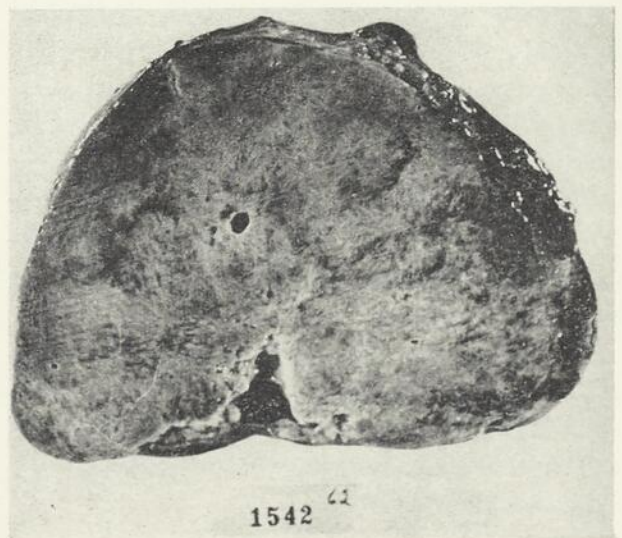


Figure 2.— Aspect de la tranche de coupe du fibrothécôme de l'ovaire.

*Col.* La muqueuse exocervicale est un peu hyperplasique. La muqueuse endocervicale forme parfois des petites structures polypeuses avec de nombreuses glandes dilatées et kystiques. Le stroma contient un infiltrat inflammatoire chronique modéré. Il n'y a aucun signe de malignité.

*Trompes.* Sans particularité.

*Ovaires.* L'un des ovaires est atrophique mais le stroma est proéminent. Il contient quelques petits kystes séreux simples et plusieurs cicatrices de corps jaune. L'autre est en grande partie occupé par une tumeur qui est bien délimitée et qui est formée par des cellules un peu fusiformes à protoplasme modérément abondant et souvent clair. Les noyaux sont un peu denses et réguliers. Ces éléments cellulaires sont disposés en faisceaux séparés par quelques bandes de collagène. En utilisant la coloration pour les graisses, on constate que la plupart des cellules de la tumeur contiennent de fines gouttelettes soudanophiles. A la périphérie de la tumeur, on trouve une bande de tissu ovarien qui est modérément dense.

*Diagnostic final.* Polype de l'endomètre. Fibro-thécome de l'ovaire.

#### COMMENTAIRES

Dans tous les articles publiés à propos de ce syndrome, les auteurs s'efforcent d'en expliquer la pathogénie et essaient de répondre à cette question : comment des tumeurs bénignes de l'ovaire peuvent-elles provoquer des épanchements des séreuses à distance ?

Plusieurs théories élaborées au début sont maintenant rejetées. Il ne peut s'agir d'irritation mécanique locale par la tumeur ni de compression veineuse locale et encore moins de décompensation cardiaque due aux œdèmes.

Norris et Chesnie (6) nous rappellent que l'ascite et l'hydrothorax ont la même composition, sont tous deux des transsudats et que leur quantité ne dépend pas du volume de la tumeur. Selon eux, il s'agirait d'un transsudat dans la cavité péritonéale à partir de la tumeur ovarienne et, par la suite, de propagation dans la plèvre par voie lymphatique.

(3)

Pour Lawson (3), à cause de la nature fibromateuse de la tumeur, il se peut que les conduits lymphatiques et veineux soient obstrués et pour employer son expression, « la tumeur ovarienne serait une pompe aspirant le liquide de circulation pour le jeter dans la cavité péritonéale ».

Selon Luccioni et Mosinger (4), l'épanchement pleural est indépendant de l'épanchement abdominal et il s'agirait d'une maladie hypersécrétoire mésothéliale ou mésothélio-vasculaire. Pour eux, le système neuro-endocrinien joue un rôle important dans le déterminisme de ce syndrome et il resterait à préciser le mode d'action des stéroïdes.

C'est d'ailleurs l'opinion de Famé (1) qui croit que l'activité endocrinienne folliculinique de l'ovaire est troublée par la tumeur et qu'une étude du métabolisme intermédiaire des hormones stéroïdes donnera peut-être la solution du problème.

D'autres auteurs, tels Rochet et Goby (9), trouvent aussi la théorie endocrinienne la plus séduisante. Selon eux, le syndrome d'hyperfolliculinie serait responsable du fibrome et d'une excrétion intrapéritonéale exagérée.

Jouanneau et ses collaborateurs (2) font remarquer que, même si les caractères anatomopathologiques des pièces semblent disparates au premier abord, on y retrouve un caractère commun : une prolifération thécale typique. Or, les thécomes sont producteurs d'œstrogènes et ces derniers ont un rôle essentiel dans le métabolisme de l'eau.

Comme on peut le constater, la pathogénie de ce syndrome n'est pas élucidée et l'on en est encore au stage des hypothèses. Il y a cependant une conclusion que l'on peut tirer, et c'est de considérer, avec Reiss (8) et bien d'autres auteurs, l'opportunité d'une laparotomie exploratrice chez une femme porteuse d'une masse pelvienne avec épanchement péritonéal et pleural. Il peut en effet s'agir d'une tumeur bénigne de l'ovaire.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. FAMÉ, F., Syndrome de Demons-Meigs, *Presse médicale*, 65 (68) : 1527-30, (25 sept.) 1957.
2. JOUANNEAU, P., LAUMONIER, R., ARCANGIOLI, P., Prolifération thécale et syndrome de Demons-Meigs, *Presse médicale*, 66 (30) : 664, (16 avril) 1958.

3. LAWSON, J. G., Meigs syndrome, *Brit. Med. J.*, **5071** : 628, (15 mars) 1958.
  4. LUCCIONI, F., MOSINGER, M., Maladie gélatineuse du péritoine et syndrome de Demons-Meigs, *Jour. de Chir. de Paris*, **76** (2) : 311, (août-sept.) 1958.
  5. MEIGS, Obstetrics and Gynæcology, p. 3, 471, 1954.
  6. NORRIS, S., CHESNIE, J. J., Meig's syndrome with report of a case, *Can. Med. Ass. J.*, **79** (5) : 397, (1<sup>er</sup> sept.) 1958.
  7. NOVAK, Edmund, Textbook of Gynæcology, pp. 487-488, (Sixième édition), 1961.
  8. REISS, He., Case of ovarian fibroma and Meig's syndrome, *Brit. Med. J.*, **5237** : 1440, (20 mai) 1961.
  9. ROCHET, Y., GOBY., A propos du syndrome de Demons-Meigs, *Bull. Féd. soc. gyn. obst. fr.*, **13** (1) : 70, (janv.-fév.) 1961.
  10. TE LINDE, Richard W., Operative Gynæcology, pp. 688-689, (Troisième édition), 1962.
-

## LES MALADIES À ERREUR MÉTABOLIQUE AVEC HYPERAMINO-ACIDURIE

Maurice BÉLANGER,<sup>1</sup> Lucien PRIVÉ<sup>2</sup> et Bernard ST-HILAIRE,<sup>3</sup>  
Jean-Charles CLAVEAU et André BERGERON  
*Hôtel-Dieu Saint-Vallier, Chicoutimi*

Plusieurs maladies à erreur métabolique nous sont connues depuis fort longtemps, telles l'oligophrénie phénylpyruvique (6 et 84), le syndrome de Toni-Debré-Fanconi (24, 46 et 172), la maladie de Wilson (10, 11, 173, et 174), l'alcaptonurie (107 et 109), etc. Cependant, l'étude de plus en plus élaborée des caractères génétiques (15, 51, 59, 95, 96, 108 et 117) de ces affections et surtout la simplification récente (13, 78 et 77) des longues méthodes chromatographiques classiques (124, 125, 142 et 162) ont permis aux chercheurs d'identifier de nouveaux métabolites urinaires et même de reconnaître de nouveaux syndromes dysmétaboliques (34, 37, 55 et 86) qui, il y a à peine quelques années, passaient inaperçus.

A cet égard, les travaux de Dent (44 à 54) de Ghadimi (76, 77, 78, 79, 80 et 82), de Chisolm (28, 29, 30 et 31), de Moore et de Stein (125 et 124), etc., ont apporté à la pédiatrie une contribution de première valeur. En effet, la connaissance et la recherche de ces maladies souvent héréditaires ou familiales sont primordiales puisqu'une thérapeutique appropriée peut éviter dans bien des cas des atteintes mentales et des lésions organiques définitives.

Dans cette publication, nous rapportons l'histoire de trois bébés atteints d'une maladie de cette nature et nous présentons une revue succincte des maladies à erreur métabolique, particulièrement de celles qui s'accompagnent d'hyperamino-acidurie.

### OBSERVATIONS

#### *Premier cas :*

Il s'agit d'un enfant de deux ans amené en consultation pour une otite bilatérale. A la naissance, il pesait sept livres et demie et, depuis un an, son poids est demeuré stationnaire malgré un appétit vorace. A l'œil, l'enfant accuse un retard de croissance manifeste : il est petit, ne marche pas et se tient à peine debout. On ne signale aucune diathèse familiale ni aucun antécédent personnel important. L'examen physique révèle les faits suivants : le poids de l'enfant est de 20 livres et sa taille de 30 pouces. La fontanelle antérieure est béante et les tympanes congestifs. On note la pâleur des téguments, un chapelet costal accentué et des nouures prononcées aux poignets et aux chevilles. Le foie est largement palpable et la température varie entre 99° et 100°F. L'examen de la cornée ne montre aucune anomalie significative.

Les épreuves de laboratoire fournissent les renseignements suivants : La radiographie des membres « laisse voir des signes très marqués de rachitisme », la formule sanguine et le dosage du chlore dans la sueur donnent des valeurs normales. Les phosphatases alcalines indiquent 43,6 unités Bodansky, la phosphorémie, deux mg pour cent et la calcémie 5,9 mEq/L. La glycémie est à 98 mg pour cent et la réserve alcaline à 11,3 mEq/L. L'examen de l'urine, répété à plusieurs reprises, met en évidence d'une façon constante, la présence de glucose (++) et de protéines(+). Le phosphore urinaire s'avère normal (diurèse incomplète selon toute vraisemblance) et la recherche des cristaux de cystine est négative.

1. Chef du Service de biochimie.  
2. Résident dans le Service de biochimie.  
3. Biochimiste dans le Service de biochimie.

La chromatographie simultanée des acides aminés et des sucres effectuée par la méthode de Ghadimi\* (13, 77 et 78) sur différentes diurèses, montre une élimination massive (grade IV) des acides a-aminés et de glucose (figure 1). Les résultats que montre la figure 1, ont été rigoureusement contrôlés :

1° Par des standards contenant des acides aminés et des sucres ;

2° Par comparaison avec l'amino-acidurie d'enfants normaux du même âge (contrôle) ;

3° Par les méthodes de chromatographie classique (124 et 150).

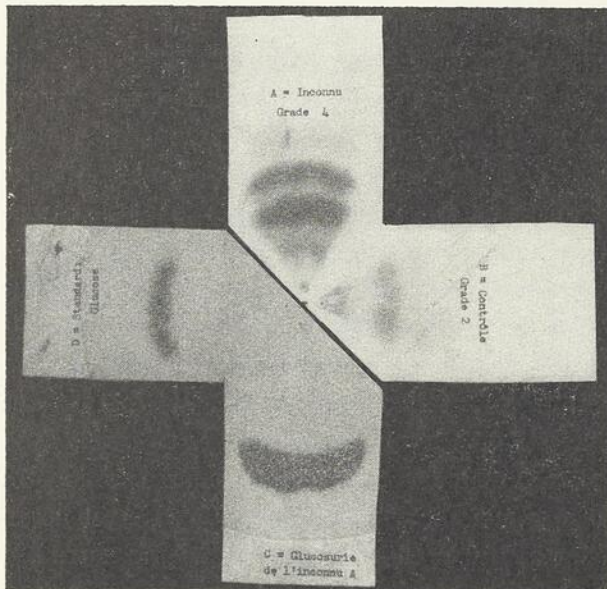


Figure 1. — Premier cas. A : Hyperamino-acidurie (grade IV) ; B : Contrôle ; C : Glycosurie ; D : Standard-glucose. (Méthode de Ghadimi.)

Nous avons porté le diagnostic de maladie de Toni-Debré-Fanconi résistant à la vitamine D. En fait, l'enfant n'a pas été amélioré par la thérapeutique vitaminée prescrite à haute dose.

#### Deuxième cas :

Il s'agit d'un enfant de douze mois, hospitalisé surtout pour des troubles digestifs se manifestant par des vomissements alimentaires sans caractère particulier, deux à trois fois par jour. En outre, il

\* La méthode de Ghadimi est une technique de dépistage simple et rapide (40 minutes) qui repose sur la migration horizontale (137) de substances sur papier filtre circulaire Whatman 3 mm en présence d'un solvant approprié (acide acétique glacial-éthanol-eau 5 : 80 : 15 v/v).

fait de la température (100° - 102°F.), il tousse et il est dyspnéique. On ne peut déceler aucune diathèse familiale ni aucun antécédent personnel chez ce petit patient dont la croissance est cependant bien en retard : il ne marche pas, pas même à quatre pattes et il pleurniche depuis toujours. A la naissance, son poids était de neuf livres.

L'examen physique révèle une broncho-pneumonie et un rachitisme modéré. L'enfant pèse dix-sept livres. On observe la pâleur des téguments, des signes marqués de déshydratation, de la dyspnée, de la polypnée, du tirage intercostal et des râles crépitants aux deux plages pulmonaires. Le thorax de l'enfant laisse voir un chapelet costal accentué et des nouures aux deux poignets. Les membres sont émaciés et l'abdomen ballonné. Le foie et la rate ne sont pas palpables. La cornée est normale.

Les examens de laboratoire apportent des données intéressantes. La radiographie pulmonaire indique des signes de broncho-pneumonie et celle des membres révèle du rachitisme. La formule sanguine, la glycémie, l'amylase, la lipase, la trypsine dans les selles, et le dosage du chlore dans la sueur sont normaux. Les phosphatases alcalines indiquent 14,2 unités Bodansky, la phosphorémie, 2,2 mg pour cent et la calcémie 5,0 mEq/L.

L'électrophorèse des protéines montre une augmentation légère des gamma-globulines sans autres anomalies pathologiques. La ponction biopsique du foie ne peut mettre en évidence aucune atteinte hépatique. Le bilan électrolytique révèle un état d'acidose marqué. L'examen de l'urine revient normal sauf pour la présence de glucose (+).

La chromatographie des acides aminés urinaires effectuée à plusieurs reprises, démontre une hyperamino-acidurie massive et constante (figure 2). La broncho-pneumonie a évolué rapidement vers la guérison, la température et l'état d'acidose persistent. Le diagnostic de syndrome de Fanconi a été posé.

#### Troisième cas :

Un enfant âgé de quatre mois, né à terme, est conduit à l'hôpital pour des lésions maculo-érythé-

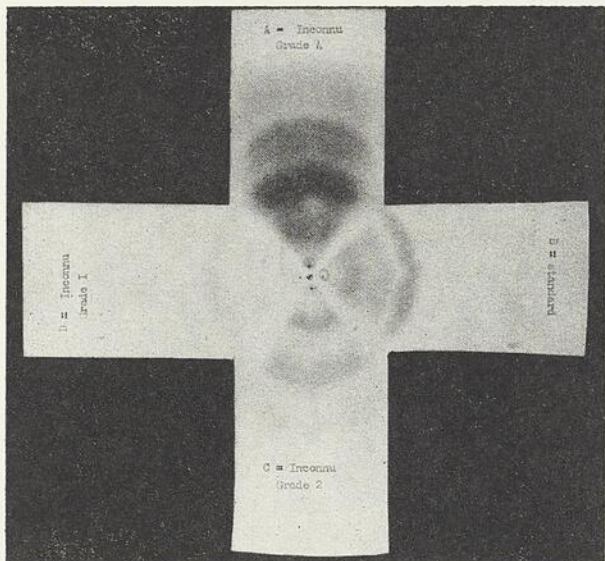


Figure 2. Deuxième cas. A : Hyperamino-acidurie (grade IV) ; B : Standard ; C et D) : Contrôles.

mateuses avec squames localisées surtout au visage. Il a fait à la naissance la maladie hémolytique du nouveau-né avec une hypoprothrombinémie et une hémorragie cérébrale. Aucune diathèse familiale n'a été notée. A l'examen physique, on constate un retard structuro-pondéral inquiétant, la pâleur marquée des téguments et les lésions maculo-érythémateuses à la figure. L'abdomen est ballonné, distendu et il contient du liquide d'ascite. Le foie est hypertrophié et palpable. La température oscille entre 100° et 102°F. On note de l'hématurie et du méléna.

Les examens de laboratoire indiquent une anémie profonde et un temps de prothrombine à cinq pour cent. Les protéines totales sont à 4,36 g pour cent, l'indice biliaire, à 17,5 unités et les phosphatases alcalines à 16 unités Bodansky.

L'azotémie, la glycémie, la phosphorémie et la calcémie sont normales. L'enfant est déshydraté et son bilan électrolytique révèle un état d'acidose grave. La chromatographie des acides aminés urinaires met en évidence une hyperamino-acidurie massive et constante (figure 3).

A l'autopsie, on a recueilli 1 200 cm<sup>3</sup> de liquide citrin et le rapport histo-pathologique indiquait qu'il s'agissait « d'un processus cirrhotique avec ascite ».

\* \* \*

L'histoire clinique et, surtout, l'évolution de la maladie de ces trois enfants, ont confirmé l'hyperamino-acidurie mise en évidence par le laboratoire de chimie clinique. Sans aucun doute, ces trois petits malades ont présenté tous les stigmates cliniques et biologiques d'une maladie résultant d'erreur métabolique.

*Signification de l'amino-acidurie physiologique :*

Normalement, les nombreux acides aminés provenant de l'hydrolyse enzymatique des protéines, sont absorbés par la muqueuse intestinale et captés par le foie où débutent leur métabolisme et leur incorporation aux différentes protéines tissulaires. Le niveau plasmatique de chaque acide aminé est relativement constant et caractéristique de chacun d'eux. Cette constance semble assurée par un mécanisme régulateur complexe, particulièrement par le processus de la réabsorption tubulaire. En effet, comme le glucose et la plupart des substances organiques semblables, les acides  $\alpha$ -aminés sont ultra-filtrés par l'appareil glomérulaire et réabsorbés presque complètement par les tubules rénaux. La *clearance* endogène des principaux acides aminés (histidine, glycine, sérine, glutamine, etc.) étudiés par Chisolm (28 et 30) met en évidence ces données et explique la

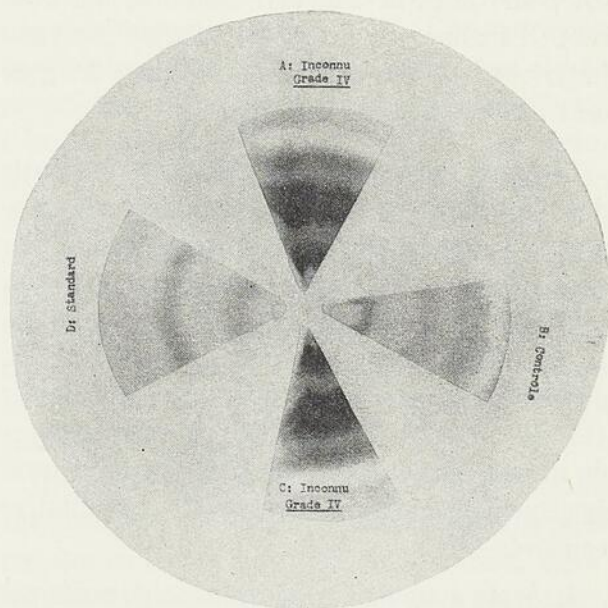


Figure 3. Troisième cas. A : Hyperamino-acidurie (grade IV) ; B : Contrôle ; C : Hyperamino-acidurie ; D : Standard.

faible élimination rénale des acides aminés comparativement à leur teneur beaucoup plus élevée dans le plasma.

Les acides aminés excrétés par le rein existent sous deux formes : la forme libre et la forme combinée. Selon Bigwood (17), on devrait définir les acides aminés libres dans les termes suivants : toute substance qui s'avère sensible à la ninhydrine et que l'on peut identifier sur un chromatogramme avant l'hydrolyse de l'urine. Les acides aminés combinés par ailleurs, groupent diverses substances encore mal définies qui réagissent à la ninhydrine uniquement après l'hydrolyse du même milieu.

Normalement, une quarantaine de substances sensibles à la ninhydrine (Moore et Stein, 1954) peuvent être isolées de l'urine (125). De ce nombre, vingt-neuf sont des acides aminés libres et onze, des substances non identifiées, des métabolites et probablement des peptides.

Parmi les acides aminés susceptibles d'être isolés ou identifiés dans la diurèse de 24 heures, neuf seulement représentent 87,5 pour cent de l'excrétion rénale totale. Ce sont, par ordre décroissant : la glycine, 29 pour cent ; la taurine, 14 pour cent ; l'histidine, 13,5 pour cent ; la 1-méthyl histidine, 7,5 pour cent ; la sérine, 6,4 pour cent ; la 3-méthyl histidine, 5,5 pour cent ; l'aniline, 4,4 pour cent ; l'acide  $\beta$ -aminobutyrique, 4,3 pour cent, et la thréonine, 3,0 pour cent (Bigwood).

Les taux normaux de l'amino-acidurie décrits dans la littérature médicale concordent généralement. Cependant, le taux normal dépend de plusieurs facteurs et surtout des méthodes de dosage utilisées : chimiques (32, 146 et 170), enzymatique (décarboxylation), par dilution à l'aide d'isotopes et par chromatographie sur papier (13, 66, 78, 77, 140 et 150) et sur colonnes de résines (124 et 125). Le taux normal dépend également des critères d'expression quantitative employés (81) :

1. Azote  $\alpha$ -aminé par kilogramme de poids par 24 heures ;

2. Azote  $\alpha$ -aminé par 100 cm<sup>3</sup> d'urine ;

3. Le rapport  $\frac{\text{azote } \alpha\text{-aminé}/24 \text{ heures}}{\text{créatinine}/24 \text{ heures}}$  ;

4. Le rapport  $\frac{\text{azote } \alpha\text{-aminé}}{\text{azote total} \times 100 \text{ cm}^3}$  ;

5. Enfin, azote  $\alpha$ -aminé, en mg/24 heures.

Ghadimi (81) rapportant les chiffres établis par Childs par la méthode gazométrique de Van Slyke, MacFayden et Hamilton (169) publient les valeurs suivantes : chez les bébés et les prématurés, l'excrétion rénale des acides aminés exprimée en azote  $\alpha$ -aminé est en moyenne de 3,86 mg par livre de poids corporel par 24 heures. Chez les enfants de deux à douze ans et demi, le taux moyen est de 1,15 mg par livre de poids corporel par jour.

L'adulte normal recevant une diète protéinique de 70 à 125 grammes par 24 heures, excrète par le rein dans le même laps de temps, de neuf à 18 g d'azote totale dont 80 pour cent environ sous forme d'urée. Dans ces conditions, moins de trois pour cent de l'azote urinaire total provient de l'azote des acides aminés, soit une moyenne de 100 mg/24 heures. Les taux moyens d'excrétion de l'azote  $\alpha$ -aminé sont sensiblement les mêmes pour Eckhart et Davidson (63), soit 118 mg/24 heures, pour Stein (162), 112 mg/24 heures, et pour Soupert (17), 90 mg/24 heures.

Chez l'enfant, le poids, la surface corporelle et les contrôles répétés effectués chez un individu sain du même âge, sont des données essentielles à considérer avant d'affirmer une hyperaminoacidurie.

#### *Variations de l'amino-acidurie :*

Les facteurs de variations physiologiques de l'amino-acidurie sont l'âge (le nouveau-né et le prématuré), le sexe, la grossesse et la diète.

*L'âge.* L'amino-acidurie se révèle sensiblement constante chez l'individu sain après l'âge de deux ans, au cours de l'adolescence et durant la vie adulte (160). Elle concorde généralement avec l'excrétion de l'azote total. C'est pourquoi on l'exprime souvent en fonction de ce dernier, c'est-à-dire en mg par cent grammes d'azote total

(Snyderman). Cependant, chez le nouveau-né (14), l'acido-urique est différente à la fois quantitativement (17) et qualitativement (160). Ainsi, chez l'adulte normal, l'excrétion des acides aminés ne dépasse guère deux pour cent de l'azote total tandis que chez le nouveau-né, cette excrétion peut s'élever jusqu'à dix pour cent. En outre chez l'adulte, trois acides aminés : la taurine, l'histidine et la méthylhistidine, représentent 70 pour cent de l'élimination rénale totale des acides aminés. Par contre, l'acido-urique du nouveau-né, si on apprécie le même groupe d'acides aminés, ne dépasse pas 45 à 55 pour cent de l'excrétion totale. Chez le nouveau-né, la thréonine, la sérine, la glycine, l'alanine, la cystine, la leucine, la tyrosine, la lysine et la phénylalanine sont les acides aminés dont l'excrétion rénale est particulièrement élevée. Nous trouvons également une quantité notable de proline et d'hydroxyproline alors que, chez l'adulte, celles-ci sont pratiquement inexistantes. La taurine, abondamment présente à la naissance, disparaît par la suite pour réapparaître au cours de l'adolescence (160).

Chez le prématuré, les changements quantitatifs s'avèrent encore plus prononcés. Celui-ci excrète, en moyenne, sous forme d'azote alpha-aminé, 8,6 mg par kilogramme de poids corporel par jour alors que l'excrétion moyenne d'un enfant à terme de quelques semaines n'excède pas 2,2 mg/kg/24 heures. L'acido-urique du prématuré est formée surtout, dans une proportion de 35 pour cent, de taurine, d'histidine et de méthylhistidine.

La pathogénie générale de l'acido-urique du nouveau-né et du prématuré peut s'expliquer par un manque de maturation des tubules rénaux (133 et 160), par une réabsorption tubulaire plus lente (156), ou par une activité métabolique générale particulière.

*Le sexe.* Le sexe a généralement peu d'influence sur les variations physiologiques de l'acido-urique. Cependant, probablement en raison de la diète ou du poids corporel, l'excrétion totale des acides aminés varie légèrement. Comme particularité chez la femme, on note, au cours du cycle menstruel, une augmentation de l'histidine

surtout caractéristique entre la quinzième et la vingtième journée du cycle (17).

*La grossesse.* Au cours de la grossesse, on observe une augmentation totale de l'acido-urique et une augmentation spécifique de l'histidine urinaire. On a déjà préconisé par ailleurs sans trop de succès, le dosage chimique de l'histidine comme épreuve de diagnostic précoce de la grossesse. Dès la première semaine de la grossesse, l'histidinurie peut atteindre 200 mg par 24 heures (81), puis elle varie suivant l'âge de la gestation entre 200 et 600 mg par 24 heures (17).

Outre l'hyperhistidinurie, l'hyperexcrétion de la grossesse porte particulièrement sur les acides aminés suivants : la lysine (90), la glycine, la glutamine, la sérine, la phénylalanine, l'alanine, la tyrosine et l'arginine. L'augmentation des autres acides aminés, soit l'iso-leucine, la leucine et la méthionine est plus discrète (81).

*La diète.* L'excrétion totale des acides aminés varie avec la diète (comme l'excrétion de l'azote total) mais cette variation ne semble pas proportionnelle. Par exemple, au cours d'une diète contenant treize fois plus de protéines que normalement, l'excrétion de quelques acides aminés seulement n'est augmentée que de deux à trois fois leur valeur habituelle, l'histidine et la méthylhistidine faisant exception (160). Une restriction de protéines plus prononcée ou un jeûne absolu produisent une augmentation rapide de l'acide  $\beta$ -iso-butyrique (160) probablement par désintégration de l'acide nucléique des tissus. Un jeûne absolu prolongé ou des déficiences en plusieurs constituants normaux de la diète peuvent également provoquer des acido-uriques pathologiques (64 et 148). De même certaines diètes contenant des dattes (168) ou autres substances semblables sont capables de produire des acido-uriques particulières.

Il faut encore mentionner l'excrétion en quantité notable de l'acide  $\beta$ -amino iso-butyrique par des individus apparemment normaux, représentant de cinq à dix pour cent de la population. Cette excrétion semble physiologique et son incidence paraît être familiale (17 et 81).

*Signification de l'hyperamino-acidurie :*

Souvent, dans la littérature médicale, le terme amino-acidurie est employé indifféremment pour désigner soit un syndrome pathologique, soit une excrétion normale des acides aminés urinaires. Ainsi, plusieurs auteurs parlent de « syndrome de Fanconi avec amino-acidurie », etc. Cette dernière désignation, nous semble-t-il, peut prêter à confusion puisque, chez l'individu normal, il y a une amino-acidurie physiologique. Nous préférons et de beaucoup qualifier par le terme exclusif d'hyperamino-acidurie, une élimination anormale et pathologique des acides aminés.

Les hyperamino-aciduries sont relativement rares mais elles s'avèrent extrêmement variées ; elles sont associées probablement à plus d'une centaine de syndromes ou d'états pathologiques différents. Les unes sont tantôt acquises, et elles ne constituent la plupart du temps qu'une infime partie de la maladie, tantôt secondaires, et elles n'ont alors qu'une signification relative. Les autres sont congénitales ou font partie d'un syndrome congénital essentiel résultant d'une erreur métabolique pure (95 et 96). Elles se transmettent alors d'après les lois de Mendel et elles se manifestent cliniquement suivant les voies complexes de la transmission héréditaire (59, 108 et 117).

## PATHOGÉNIE DES HYPERAMINO-ACIDURIES

*Classification :*

Nous avons réuni dans le tableau I, une soixantaine de maladies comportant une élimination pathologique des acides aminés et nous les avons classées d'après les données fondamentales de Dent (53), Chisolm (28 et 30), Ghadimi (76 et 81), Rowley (143) et Snyderman (160).

En fait, la classification des hyperamino-aciduries repose dans une large mesure sur leurs pathogénies propres ; elles peuvent se révéler à la suite d'un désordre prérénal, rénal, ou résulter d'un processus physio-pathologique impliquant à la fois ces deux modalités étiologiques. Les hyperamino-aciduries prérénales se produi-

sent à la suite d'une anomalie des acides aminés plasmatiques sans atteinte rénale ; les acides aminés augmentent dans le sang et les reins excrètent le surplus (*overflow*). Cette hyperamino-acidurie peut être généralisée, intéressant la plupart des acides aminés, ou spécifique, portant sur un acide aminé en particulier ou sur un groupe limité d'acides aminés. Elle peut être congénitale ou acquise, primaire ou secondaire, etc. (tableau I).

Les causes de l'hyperamino-acidurie prénale sont multiples et elles se confondent bien souvent avec le syndrome lui-même ; il peut s'agir d'un phénomène enzymatique, de l'absence relative ou absolue d'un enzyme ou, le plus souvent, d'une anomalie héréditaire de structure provoquant une diminution de l'activité diastasique ; il peut s'agir également d'une atteinte partielle ou totale de la structure protéinique de l'enzyme.

L'hyperamino-acidurie rénale (129) survient à la suite d'une atteinte rénale : malformation, déficience tubulaire sous toutes ses formes, métabolites anormaux ou toutes causes affectant la réabsorption normale des acides aminés. Dans cette dernière éventualité, le taux plasmatique des acides aminés est normal ou subnormal.

Comme nous le constatons, la classification des hyperamino-aciduries n'est pas facile, parce qu'un grand nombre de syndromes sont souvent imbriqués sous diverses pathogénies et aussi parce que l'incidence plutôt rare de ces maladies nous empêche de les étudier convenablement. En outre, les méthodes de diagnostic des hyperamino-aciduries sont en général laborieuses et complexes et, dès lors, plusieurs données cliniques et biologiques relatives à ces affections, nous échappent.

*Bref rappel de quelques lois mendéliennes :*

Comme un grand nombre de maladies impliquées dans l'hyperamino-acidurie résultent d'erreurs métaboliques congénitales, rappelons brièvement et d'une façon très schématique, quelques lois simples de Mendel. Si nous unissons des individus de race pure mais différente l'un de

TABLEAU I

Classification des maladies à erreur métabolique, particulièrement les maladies avec hyperamino-acidurie (13, 28, 30, 53, 76, 81, 130, 143 et 160)

I. HYPERAMINO-ACIDURIE PHYSIOLOGIQUE

- Prématurité (14 et 79)
- Période néo-natale (79)
- Grossesse (20)
- Cycle menstruel (17)
- Jeûne (52)
- Diètes spéciales (dattes) (168)
- Les excréteurs d'acide  $\beta$ -amino-isobutyrique [5 à 10% de la population normale] (34)

II. HYPERAMINO-ACIDURIE PATHOLOGIQUE

A. PRÉRÉNALE

1. Congénitale

- a) *Généralisée* :
  - Progérie (115)
  - Dystrophie musculaire (1 et 153)
  - Syndrome de Marphan (142)
- b) *Spécifique* :
  - Phénylcétonurie (6, 17, 32, 84, 85, 121 et 159)
  - Hydroxybutyriacidurie (33 et 37)
  - Maladie du sirop d'érable (40, 41, 110, 116, 122, et 123)
  - Arginosuccinurie (2)
  - Cystathionurie (159)
  - Hypophosphatasémie (éthanolamine) (12, 19, 49, 74, 75 et 120)

2. Acquis

- a) *Généralisée* :
  - Hépatite (25, 52, 179)
  - Cirrhose (114)
  - Chirurgie (91 et 176)
- b) *Spécifique* :
  - Infusion d'hydrolysats de protéines (81)

B. RÉNALE

1. Congénitale

- a) *Généralisée* :
  - Syndrome de Fanconi (24, 46, 50 et 172)
  - Cystinose (26, 35 et 55)
  - Syndrome de Luder-Shelton (160)
  - Syndrome de Lowe (43, 109, 145 et 167)
  - Rachitisme résistant à la vitamine D :
    - Acidose tubulaire rénale congénitale (51 et 157)
    - Cirrhose congénitale de Baber avec rachitisme (143)
    - Ostéomalacie idiopathique ou autre (51)
  - Hypersensibilité à la vitamine D
  - Arthrogrypose (81)
  - Glomérulo-néphrite familiale (155 et 171)
  - Gargoylisme (108 et 160)
  - Autres hyperamino-acidurie avec retard mental ou de croissance (15, 80 et 181)
- b) *Spécifique* :
  - Cystinurie (49, 55, 71, 73 et 90)
  - Glycinurie (56)

- Histidinurie (7 et 80)
- Maladie d'Hartnup (9, 47 et 159)
- Tyrosinose (160)
- Alkaptonurie (23, 107 et 119)

2. Acquis

- a) *Généralisée* :
  - Déficiences en vitamines :
    - Rachitisme simple (18, 31, 72, 87, 100 et 144)
    - Scorbut (98 et 102)
    - Anémie pernicieuse (175)
    - Hypovitaminose K
  - Irradiations (81)
  - Brûlures (161)
  - Néphrose et syndrome néphrotique (87)
  - Intoxications et poisons :
    - Plomb (29 et 177)
    - Uranium
    - Lysol (161)
    - Cadmium
    - Mercure
    - Nitrobenzène
    - Acide malique
- b) *Spécifique* :
  - Tyrosylurie (160 et 180)

C. MIXTE (secondaire ou inconstante)

1. Congénitale

- a) *Secondaire* :
  - Maladie de Wilson (10, 11, 36, 113, 149, 158, 173 et 174)
  - Galactosémie (4, 8, 38, 60, 61, 69, 93, 104 et 154)
- b) *Primaire ou inconnue* :
  - Maladie cœliaque (62 et 67)
  - Crétinisme sporadique familial avec goitre (49 et 182)
  - Porphyrie (49)
  - Pancréatite récurrente familiale (81)
  - Anémie hémolytique congénitale (91)

2. Acquis

- Leucémie chez l'enfant (81)
- Anémie hypoplastique ou hémolytique acquise (143)
- Myélome (65)
- Certains cas de néphrose

3. Variée ou inconnue

- Hypercorticoadrénaline (143)
- Épilepsie (33)
- Diabète (160)
- Érythroblastose (81)
- Hémoglobinurie de la marche (135)
- Hypoprotéinémie idiopathique (81)
- Ostéopétrose (143)
- Maladies du collagène (86)

l'autre par des caractères héréditaires, voici la filiation habituelle des phénomènes observés :

1. Les facteurs déterminant l'expression des caractères passent inchangés d'une génération à l'autre ;

2. Certains facteurs dits dominants masquent les autres de la même paire, dits récessifs ;

3. Les différentes paires de facteurs voyagent indépendamment d'une génération à la suivante ;

4. La première génération filiale est uniforme et la deuxième reproduit les caractères des grands-parents, souvent associés autrement et selon des proportions définies ;

5. Les caractères qui s'opposent ou s'excluent génétiquement se nomment allèle.

Rappelons également quelques définitions utiles :

*Le génotype* représente le comportement génétique total indépendamment de l'évidence ou non des traits.

*Le phénotype* inclut les caractères génétiques évidents seulement.

*La mutation* désigne l'apparition d'un nouvel allèle.

Un gène *autosomal* est un gène somatique par opposition à un gène sexuel.

*Le « linkage »*, désigne l'association de deux caractères transmis ensemble (localisés au même chromosome).

Dans la figure 4, nous avons représenté schématiquement les conséquences du croisement d'individus homozygotes, par conséquent de race pure. Tous les sujets provenant de parents homozygotes mais ayant des caractères différents, sont semblables et intermédiaires entre les deux parents.

Les petits-fils, c'est-à-dire les individus de la deuxième génération sont de trois types : 25 pour cent comme l'un des parents, 50 pour cent du type intermédiaire (hétérozygotes) et 25 pour cent comme l'autre parent. Enfin, les petits-fils de la deuxième génération semblables aux grands-parents se reproduisent à l'état pur (homozygote) par auto-fécondation ; les intermédiaires de cette dernière filiation donnent la proportion habituelle, 25, 50 et 25 pour cent.

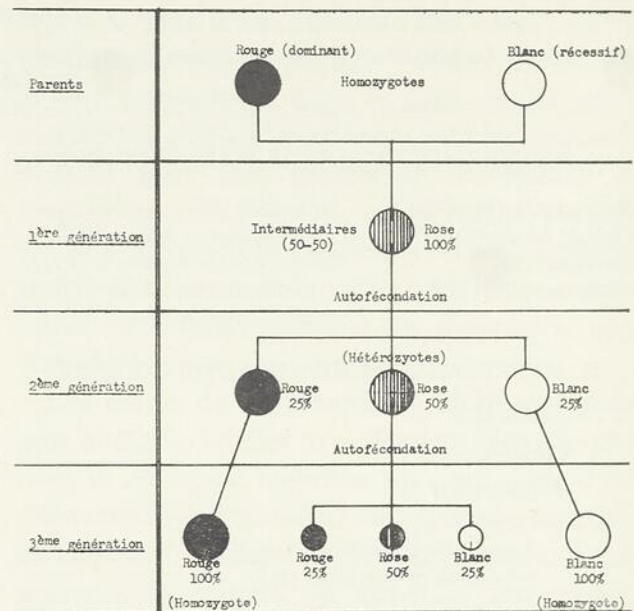


Figure 4. — Schéma illustrant la transmission de caractères héréditaires.

Nous comprenons qu'un schéma aussi simple ne donne qu'un aperçu élémentaire des phénomènes éminemment complexes qui accompagnent par exemple la transmission héréditaire de l'oligophrénie phénylpyruvique (59, 95, 96, 108 et 126).

#### ÉTUDE SOMMAIRE DE QUELQUES SYNDROMES CLINIQUES AVEC HYPERAMINO-ACIDURIE

##### A. L'OLIGOPHRÉNIE PHÉNYLPYRUVIQUE

(Synonymes : phénylcétonurie, maladie de Falling, idiotie phénylpyruvique, etc.)

##### 1. Définition :

L'oligophrénie phénylpyruvique est une maladie à erreur métabolique, caractérisée par une arriération mentale et par l'excrétion urinaire de l'acide phénylpyruvique (127). Il s'agit d'une maladie familiale transmise par les deux sexes par un gène autosomal unique et de façon récessive. Environ un pour cent de la population est porteur hétérozygote (apparemment normal) de ce gène et la fréquence réelle de ce syndrome est d'environ un cas sur 40 000 individus (105). En nous référant au tableau I, on peut classer la maladie de Falling comme un syndrome prérenal, congénital et spécifique.

2. Symptômes cliniques :

De façon générale, les enfants atteints d'idiotie phénylpyruvique sont d'apparence normale à la naissance et le taux plasmatique de la phénylalanine ne montre à ce moment, aucune particularité. Du sixième au trente-cinquième jour, apparaît la phénylcétonurie révélant l'hyperphénylalaninémie (105) (taux sanguin supérieur à 15 mg pour cent). L'urine peut avoir une odeur de « souris » ou de « moisi » et 98 pour cent des enfants atteints de la maladie sont idiots. L'atteinte cérébrale se manifeste cliniquement entre six mois et un an et elle atteint un sommet vers l'âge de deux ou trois ans. Le quotient intellectuel se maintient à 25 ou moins mais toutefois on a trouvé quelques exceptions à cette règle (70, 111 et 163). La majorité des enfants ont les yeux bleus, le teint blanc et la peau claire. Ceci, on le conçoit, traduit une anomalie du métabolisme de la tyrosine.

3. Pathogénie (Bichis et Goldstein) :

La pathogénie de l'oligophrénie phénylpyruvique demeure complexe mais elle est de mieux en mieux connue. Il s'agit du défaut ou de la déficience d'un enzyme du foie, la phénylalanine hydroxylase (16 et 84). Cette diastase catalyse normalement l'hydroxydation de la phénylalanine en tyrosine (130 et 181) (figure 5).

L'accumulation plasmatique de la phénylalanine qui en résulte peut même alors bloquer d'autres systèmes enzymatiques (83) notamment ceux intéressant la tyrosine (16 et 39) et le tryptophane (42, 131 et 139). L'idiotie qui accom-

pagne habituellement l'oligophrénie phénylpyruvique est-elle causée par l'action directe de la phénylalanine sur le cerveau (170), par l'action de métabolites intermédiaires, ou simplement par un blocage dans le transport des aminoacides au cerveau par suite de l'action inhibitrice de la phénylalanine (126 et 147) ? Ces diverses hypothèses demeurent actuellement sans solution définitive et il est possible que tous ces facteurs interviennent à la fois dans la pathogénie de la déficience mentale.

4. Diagnostic :

Le diagnostic de la maladie se précise par la recherche de l'acide phénylpyruvique dans les urines à l'aide d'une solution de chlorure ferrique (32 et 146) ou par le phénystix. Lorsque les corps phényl-cétoniques sont présents dans l'urine, nous devrions compléter le diagnostic par la recherche de la triade biologique suivante :

- a) L'augmentation de la phénylalanine dans le plasma ;
- b) L'épreuve de surcharge en phénylalanine ne doit pas augmenter le taux de la tyrosine dans le sang (39) ;
- c) Enfin, 10 pour cent seulement d'une dose de phénylalanine marquée est convertie en tyrosine (39).

5. Traitement :

L'importance du traitement de l'oligophrénie phénylpyruvique est considérable puisqu'une diète spécifique peut prévenir l'apparition des troubles mentaux sinon retarder l'évolution de la maladie. Nous devons d'abord essayer de prévenir le syndrome par une enquête génétique prénuptiale soignée et dans les cas douteux, rechercher les hétérozygotes asymptomatiques mais tarés (96) de la façon suivante :

- a) Par la recherche du taux plasmatique de la phénylalanine ;
- b) Par l'épreuve de surcharge à la phénylalanine : le taux de la phénylalanine sanguine s'élève alors plus rapidement et cette élévation persiste plus longtemps comparativement à celle du sujet normal.

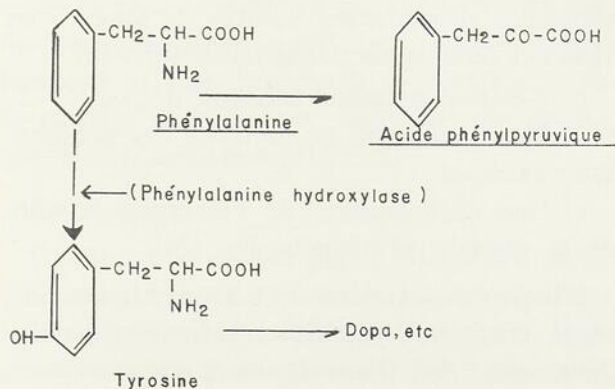


Figure 5. — Activité de la phénylalanine hydroxylase.

En présence d'un bébé suspect ou présentant les symptômes précoces de la maladie (vomissements, instabilité, odeur particulière de l'urine, convulsions, etc.) nous devons prescrire rapidement une diète (94 et 105) pauvre en phénylalanine (Lofenalæ, Ketonil, etc.). Après l'apparition des symptômes, cette diète pourra retarder l'évolution de la maladie (deux ou trois ans) mais elle ne fera pas disparaître les lésions cérébrales déjà définitives (27). Chez les enfants plus âgés, la diète améliorera mais d'une façon inconstante et modérée le comportement mental de ces malades. Enfin, nous devons nous souvenir que la phénylalanine est un acide aminé essentiel et qu'une privation trop prononcée peut provoquer des troubles de croissance sérieux (22, 27 et 92).

#### B. LA MALADIE DITE DU SIROP D'ÉRABLE OU DE MENKES

##### 1. Définition :

La maladie de Menkes est une affection pré-rénale, congénitale, spécifique, de découverte récente (123) et caractérisée par l'apparition hâtive (néonatale) de troubles mentaux associés à une hyperamino-acidurie spécifique. Jusqu'à ce jour, on n'a encore publié qu'une vingtaine de cas.

##### 2. Symptômes cliniques :

La symptomatologie de la maladie de Menkes est essentiellement nerveuse : les nouveau-nés font des spasmes et des convulsions peu après la naissance (122) et ce syndrome peut aller jusqu'à celui de la décérébration. Le retard mental est rapidement manifeste et la mort survient en quelques mois. Jusqu'à présent, un seul cas de survie après l'âge de vingt mois a été signalé (40). De plus, la maladie se révèle par l'odeur caractéristique de « sirop d'érable » de l'urine (123).

##### 3. Pathogénie :

Il s'agit d'un défaut de décarboxylation des acides  $\alpha$ -cétoniques (figure 6) dû probablement à une déficience d'un enzyme : la décarboxylase (40 et 41). A la suite de cette anomalie enzymatique, la

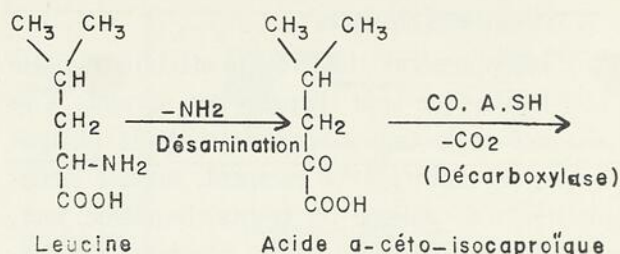


Figure 6. — Accumulation d'acides  $\alpha$ -cétoniques par défaut de décarboxylase.

leucine, l'iso-leucine et la valine augmentent dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et la salive. Comme conséquence, les acides  $\alpha$ -cétoniques et  $\alpha$ -hydroxy correspondants sont éliminés en quantité excessive par la voie rénale (40, 41, 99 et 116). La méthionine augmente également dans le plasma par défaut de conversion de cet amino-acide en cystéine.

##### 4. Diagnostic :

Le diagnostic se fait d'abord par la recherche des signes cliniques caractéristiques. Puis, par la détermination chromatographique des acides aminés (leucine, iso-leucine et valine) dans le sérum et dans les urines et par le dosage des acides  $\alpha$ -cétoniques urinaires.

##### 5. Traitement :

Inconnu.

#### C. L'HYPOPHOSPHATASÉMIE (Rathbun, 1948)

##### 1. Définition :

L'hypophosphatasémie est une maladie à erreur métabolique causée par une diminution de l'activité des phosphatases alcalines du sang et des tissus et caractérisée par la triade suivante :

- a) Une minéralisation anormale des os :
- b) Une diminution de l'activité des phosphatases alcalines ;
- c) Une augmentation de l'excrétion urinaire de la phosphoryl-éthanolamine (74).

L'hypophosphatasémie est un syndrome pré-rénal, congénital, spécifique et transmis par les deux sexes (51) d'une façon récessive. L'incidence de la maladie particulièrement étudiée par

Fraser (74 et 75) dans la région de Toronto est d'environ un cas par 100 000 individus.

### 2. Symptomatologie clinique :

Parfois la maladie débute *in utero*. Habituellement, lorsque le syndrome se manifeste de la naissance à six mois, on note des vomissements, des troubles généraux de croissance, des signes marqués de décalcification et des lésions crâniennes. La maladie peut évoluer alors vers le rachitisme ou vers le syndrome de Fanconi et l'enfant meurt bien souvent avant d'atteindre sa première année.

Par contre, si l'hypophosphatasémie apparaît après le sixième mois, on observe les mêmes lésions mais avec une atténuation marquée des symptômes cliniques. En fait, plus les lésions apparaissent précocement, plus grave est le pronostic de la maladie qui peut alors évoluer rapidement vers l'insuffisance rénale, la néphrocalcinose ou vers le syndrome de Toni-Debré-Fanconi. Chez l'adulte (19), la maladie se manifeste habituellement par des signes d'ostéomalacie résistant à la vitamine D et par des fractures spontanées.

### 3. Pathogénie :

La phosphoryléthanolamine s'accumule dans le sang et s'élimine par la voie rénale par suite de la déficience qualitative ou quantitative des phosphatases alcalines (120) qui empêche l'hydrolyse de la liaison ester-phosphate ( $\text{NH}^2\text{-CH}^2\text{-O-PO}(\text{OH})^2$ ). La phosphoryléthanolamine n'est pas un acide aminé, mais une substance voisine et sensible à la ninhydrine.

En outre, les phosphatases alcalines sont des diastases nécessaires au processus cellulaire ostéoblastique et elles participent à l'élaboration de la matière organique et minérale des phénomènes de l'ossification (74 et 75).

### 4. Diagnostic :

Le diagnostic est fait par le dosage des phosphatases alcalines du sérum, qui indique alors une hypophosphatasémie caractéristique, par l'observation d'une diminution de l'activité enzymatique de ces diastases au tissu osseux, au rein et

à la muqueuse intestinale et, enfin, par le dosage urinaire de la phosphoryléthanolamine. La calcémie est ordinairement élevée tandis que le phosphore plasmatique se situe dans les limites de la normalité. Tardivement, les épreuves d'exploration fonctionnelle du rein indiquent des anomalies.

### 5. Traitement :

En général, le traitement de l'hypophosphatasémie est décevant. Il faut tenter de prévenir la maladie et éviter les mariages inopportuns par le dépistage précoce des individus hétérozygotes, (12) en recherchant :

- a) La diminution de l'activité phosphatasique dans le sérum ;
- b) La présence de la phosphoryléthanolamine dans les urines.

Enfin, une diète hypocalcique et une thérapeutique à base de cortisone et de vitamine D peuvent être tentées.

### D. L'ARGINO-SUCCINURIE (Allan)

Il s'agit d'une maladie prérénale, congénitale, spécifique, associée à une déficience mentale et dont l'incidence est excessivement rare. Jusqu'à présent, deux cas seulement ont été publiés dans la littérature médicale (2, 28 et 159). Dans ce syndrome, l'acide l-argino-succinique s'accumule en quantité excessive dans le sérum, le liquide céphalo-rachidien et les urines. La pathogénie et le traitement de l'argino-succinurie demeurent inconnus.

### E. LA CYSTATHIONURIE (159)

C'est un syndrome prérénal, congénital, spécifique et rarissime qui s'accompagne d'une déficience mentale grave. Le diagnostic est posé par l'isolement de la cystathionine dans les urines.

### F. LE SYNDROME DE TONI-DEBRÉ-FANCONI

#### 1. Définition :

Toni, Debré et Fanconi ont décrit un syndrome rénal généralisé (tableau I), congénital

ou acquis, associé à un retard de croissance et à des signes de rachitisme et qui s'accompagne de la triade biologique suivante : glucosurie, hyperphosphaturie et hyperamino-acidurie (47 et 127). C'est en quelque sorte, un gluco-phospho-amino-diabète avec hypophosphatémie, glycémie normale et amino-acidémie sans particularité. L'incidence de la maladie est familiale et elle est transmise comme un caractère récessif. Le syndrome de Fanconi congénital atteint surtout les jeunes mais Wallis et Engle ont déjà signalé la maladie chez l'adulte (172) (*Milkman syndrome*). On invoque alors, pour expliquer l'apparition d'un syndrome de Fanconi chez ces rares patients, l'action toxique de certaines substances sur les tubules rénaux et parfois, au cours du myélome (65), l'action nocive des protéines de Bence-Jones.

#### 2. Symptômes cliniques :

Dans la forme congénitale du syndrome de Fanconi, les signes cliniques apparaissent précocement et ils se manifestent par un retard de croissance évident et par des lésions osseuses d'ostéoporose prenant rapidement l'aspect clinique du rachitisme. Divers troubles digestifs, la polydipsie et la polyurie sont de règle. Les enfants atteints de cette maladie survivent rarement plus de cinq ans et ils meurent d'infections intercurrentes ou d'insuffisance rénale globale avec tous les stigmates biologiques d'une acidose métabolique grave.

Souvent, l'hypoglycémie et l'hypokaliémie s'installent et la mort peut survenir subitement.

#### 3. Pathogénie :

La pathogénie du syndrome de Fanconi repose essentiellement sur une déficience tubulaire consécutive à une malformation de la première portion du tubule proximal (47 et 157), qui est raccourci et contracté (*swan neck deformity*). Cette anomalie morphologique diminue la réabsorption normale du glucose, des phosphates et des acides aminés. Les lésions osseuses (démérialisation) relèvent de l'hypophosphatémie consécutive à la perte de phosphore et de calcium par le rein. De plus, on note une absence com-

plète de toute activité phosphatasique (Harrison) dans les tubules proximaux et même une diminution de cette activité diastasique dans le foie et dans la moelle osseuse. L'acidose grave provient de la perte du glucose, des bases fixes et de l'eau par le rein.

La lésion caractéristique du syndrome de Fanconi est constituée par des dépôts de cystine localisés au foie, à la rate, à la moelle osseuse, aux ganglions lymphatiques et à la cornée.

#### 4. Diagnostic :

Le diagnostic du syndrome de Fanconi se fait par l'observation clinique d'un rachitisme résistant à la vitamine D et par la recherche d'une glucosurie, d'une hyperphosphaturie et d'une hyperamino-acidurie.

#### 5. Traitement :

Il faut d'abord traiter l'acidose par la thérapeutique alcalinisante habituelle et donner de fortes doses de vitamine D. L'hyperamino-acidurie persiste même si, cliniquement, le malade s'améliore (30), contrairement à ce qui se produit dans l'acidose tubulaire congénitale (51 et 157), où l'hyperamino-acidurie disparaît au cours du traitement.

### G. LA MALADIE DE HARTNUP (Baron 1956)

#### 1. Définition :

La maladie de Hartnup est une affection familiale rare décrite par Baron en 1956 et caractérisée par une dermatose pellagroïde, une ataxie cérébelleuse, une hyperamino-acidurie abondante et une excrétion d'acide indoxylacétique (9).

#### 2. Symptômes cliniques :

Le malade atteint du syndrome de Hartnup présente une éruption de la peau semblable aux réactions dermiques de la pellagre. Ces lésions sont localisées à la face, au cou et aux bras. On note de la photosensibilité au soleil. Les signes neurologiques qui accompagnent le syndrome demeurent variables ; on peut observer de l'ataxie, du nystagmus, de la ptose du tendon d'Achille

et de la gêne des mouvements. Le retard mental s'installe progressivement.

### 3. Pathogénie :

Il s'agit d'abord d'une déficience tubulaire (17) qui produit un ralentissement de la réabsorption des acides aminés et une hyperamino-acidurie massive. En outre, il y a un blocage probablement enzymatique qui empêche la conversion normale du tryptophane en acide nicotinique (kynurénine). Alors, le tryptophane s'élimine tel quel par le rein ou sous forme d'acide indol-acétique, indolactique, indoxyl et indican.

### 4. Diagnostic :

Le diagnostic est posé par la recherche d'une hyperamino-acidurie intense et par la détection de l'indican urinaire.

### 5. Traitement :

L'acide nicotinique s'avère peu efficace sauf dans la phase aiguë de la maladie. En outre, l'exposition au soleil doit être interdite à ces malades.

## H. L'ALCAPTONURIE

### 1. Définition :

L'alcaptonurie est une maladie secondaire à une perturbation du métabolisme intermédiaire de la phénylalanine et de la tyrosine, caractérisée (23) par l'excrétion urinaire d'alcaptone (acide homogentisique ou 2-5 dihydroxy-phényl-acétique).

L'alcaptonurie est une affection familiale, transmise par un gène unique autosomal récessif. L'incidence de la maladie est rare : 1 : 200 000 (119).

### 2. Symptômes cliniques :

La maladie, habituellement bénigne, est présente à la naissance et persiste toute la vie. Le seul signe est la coloration noire remarquée dans la couche du nourrisson, coloration qui se révèle à la suite de l'oxydation de l'acide homogentisique à l'air ou en milieu alcalin. A l'âge moyen, une complication (ochronose) peut survenir secondai-

rement à l'accumulation d'un polymère de l'acide homogentisique dans les cartilages et dans les tissus conjonctifs des joues, du nez, des oreilles et de la sclérotique (119). Chez les gens plus âgés, l'ochronose peut conduire à un syndrome arthritique d'allure clinique variable.

### 3. Pathogénie :

La pathologie de l'alcaptonurie s'explique par l'absence ou par la déficience d'une diastase dans les tissus : l'homogentisate oxydase (23 et 86).

### 4. Diagnostic :

Le diagnostic se fait par la recherche de l'alcaptone dans les urines à l'aide d'une solution de soude à dix pour cent ou d'une solution de chlorure ferrique diluée.

### 5. Traitement :

Aucun traitement efficace n'est connu actuellement. Une restriction modérée des protéines au bénéfice des glucides et des lipides est recommandée.

## I. LA GALACTOSÉMIE

### 1. Définition :

La galactosémie est une maladie familiale, récessive, causée par une anomalie du métabolisme du galactose et caractérisée par un retard de croissance et par des lésions tissulaires étendues. La maladie s'accompagne d'une galactosurie et d'une hyperamino-acidurie caractéristiques.

### 2. Symptômes cliniques :

A la naissance, l'enfant est normal, et dès l'ingestion de lait, la galactosurie apparaît de même que les signes d'intolérance gastrique : vomissements, perte de poids, apathie. On peut noter précocement une hépato-splénomégalie traduisant l'atteinte hépatique. Tardivement et dans les formes graves, l'ictère se transforme en insuffisance hépatique avec hémorragie et ascite (60 et 61). On peut observer également la présence d'une cataracte et de lésions rénales avec cylindrurie, protéinurie et hyperamino-acidurie. Quelquefois la maladie progresse plus lentement.

La découverte d'une hépatomégalie et d'une cataracte chez un nourrisson de quatre ou cinq mois sera peut-être un premier indice. Tardivement, lorsque l'enfant montre un retard mental notable, et qu'il est devenu cirrhotique, les lésions de la galactosémie peuvent devenir des séquelles définitives.

### 3. Pathogénie :

Il s'agit de l'incapacité pour l'organisme d'utiliser normalement le galactose à la suite d'une déficience qualitative ou quantitative d'une diastase : la galactose-1-phosphate uridyl transférase (17 et 58).

Le métabolite galactose-1-phosphate, qui n'est pas alors catabolisé en glucose 1-phosphate, est responsable des diverses lésions tissulaires, rénales, hépatiques et cérébrales.

### 4. Diagnostic :

Le diagnostic est d'abord établi par l'observation des signes cliniques caractéristiques (38, 60, 61 et 97), de même que par la recherche d'une triade biologique qui s'avère, au cours de cette affection, une véritable constante : protéinurie, galactosurie et hyperamino-acidurie (93). Enfin, l'épreuve de surcharge du galactose (138), le titrage du galactose-1-phosphate dans les globules rouges (154) et les épreuves enzymatiques (3) confirment définitivement le diagnostic d'une galactosémie.

### 5. Traitement :

Il faut d'abord enlever le galactose sous toutes ses formes de la diète (61 et 97), et cette diète sera d'autant plus efficace qu'elle aura été prescrite précocement. De plus, il importe de rechercher les hétérozygotes par l'épreuve de surcharge du galactose qui s'avère positive chez ces sujets (5, 59 et 60).

## J. LA MALADIE DE WILSON

### 1. Définition :

La maladie de Wilson est une affection fatale (10), à caractère héréditaire, résultant d'une anomalie métabolique du cuivre et de la cérulo-plasmi-

ne, et causant une dégénérescence hépato-lenticulaire se traduisant par la triade symptomatique suivante : cirrhose hépatique, dégénérescence du ganglion basal et présence d'anneaux brun-verdâtres sur la cornée (*Kayser-Fleisher ring*). La maladie de Wilson est transmise par les deux sexes et d'une façon récessive. Chez le malade homozygote, le gène anormal est double tandis que les ascendants sont hétérozygotes et apparemment normaux.

### 2. Symptômes cliniques :

La maladie de Wilson peut se manifester dès l'enfance ou parfois apparaître tardivement vers l'âge de cinquante ans. On peut observer les signes cliniques d'une cirrhose et cette atteinte hépatique peut être la seule manifestation de la maladie. Habituellement, on note les symptômes nerveux résultant de la dégénérescence des noyaux lenticulaires et des ganglions basaux : dysarthrie avec déformation, dysphagie, tremblements et rigidité, de forme et d'intensité variables. L'examen de la cornée laisse voir la présence d'anneaux brun-verdâtres caractéristiques.

La maladie évolue rapidement vers l'ictère grave avec ascite, hémorragie, coma et mort. Outre l'atteinte nerveuse et hépatique, on peut également noter tous les degrés de l'insuffisance rénale avec protéinurie, cylindrurie, etc. Les épreuves de laboratoire sont significatives et elles révèlent deux sortes de désordres biologiques particuliers à la maladie : les uns intéressent les acides aminés et les autres, l'élimination du cuivre. L'hyperamino-acidurie de la maladie de Wilson (17, 30 et 36) porte principalement sur l'élimination de la thréonine, de la cystine, de la glycine, de la valine, de la tyrosine, et de la lysine. Par ailleurs, le cuivre sérique libre est abaissé (10) tandis que le cuivre lié à la fraction albuminique du plasma est élevé (*direct reacting copper*). Le cuivre urinaire est manifestement augmenté et caractéristique de la maladie. La cérulo-plasmine, de poids moléculaire 150 000, est une protéine apparentée aux globulines *alpha 2*, et elle peut fixer huit atomes de cuivre. Son rôle précis dans le transport du métal n'est pas entière-

ment élucidé, mais il est certain, semble-t-il, que cette protéine spécifique est abaissée dans le sang au cours de cette maladie.

### 3. Pathogénie :

Au cours de la maladie de Wilson, l'organisme est envahi par le cuivre : le foie en contient alors vingt fois plus que normalement, les ganglions basaux, cinq à dix fois plus, etc. L'accumulation de cuivre est responsable des lésions organiques et des multiples manifestations cliniques. Ainsi, l'hyperamino-acidurie résulte d'une déficience de la réabsorption tubulaire consécutive à la surcharge cuprique à ce niveau. Plusieurs théories ont été invoquées pour expliquer cette maladie métabolique (10) :

a) L'augmentation de l'absorption du cuivre par la muqueuse intestinale ;

b) Un défaut de synthèse hépatique de la céruloplasmine ;

c) Enfin, une affinité plus grande des tissus (foie, rein et cerveau) pour le cuivre.

En réalité, ce problème complexe n'est pas encore résolu et il est probable que tous ces facteurs et d'autres encore à découvrir, interviennent tous ensemble. Habituellement, chez la femme normale, l'administration d'œstrogènes ou l'état de la grossesse produit une hypercéruloplasminémie caractéristique. Par contre, les variations de la céruloplasmine sérique sont inconstantes au cours de la grossesse ou après une thérapeutique œstrogénique chez la femme atteinte de la maladie de Wilson (158).

### 4. Traitement :

La recherche des hétérozygotes n'est pas facile parce que la maladie semble transmise autrement que par un simple gène récessif (149 et 151). Ainsi, dans une même famille où plusieurs membres firent de la cirrhose juvénile, deux d'entre eux furent atteints de la maladie de Wilson (113).

Le diagnostic de la maladie peut se faire avant l'apparition des signes cliniques particulièrement par la détermination colorimétrique de l'activité de la sérum-cupro-oxydase plasmatique (113). Ceci, on le conçoit, permet d'appliquer une thé-

rapeutique appropriée avant l'apparition des lésions organiques.

Le traitement de la maladie consiste en une diète pauvre en cuivre et l'administration (173 et 174) de BAL et de pénicillamine (chélateur). Cette thérapeutique spécifique produit dans la majorité des cas une amélioration clinique évidente et dans d'autres cas, elle retarde l'évolution de la maladie.

### K. LA CYSTINURIE

(30, 45, 66, 71, 73 et 90)

La cystinurie est une maladie familiale, transmise comme un caractère mendélien récessif et caractérisée par l'élimination massive de quatre acides aminés : la cystine, la lysine, l'arginine et l'ornithine. La cystinurie est différente de la cystinose (26 et 35) où l'hyperamino-acidurie est généralisée et où il y a absence de calculs rénaux. Par contre, la cystinurie est responsable dans une proportion de un pour cent, de la formation de calculs de l'appareil rénal. La formation de ces calculs dépend de la concentration et de la solubilité de ces acides aminés et du pH urinaire. En effet, la cystine par exemple est peu soluble à des pH compris entre 5,0 et 7,0.

Dans ce syndrome, la cystinémie est normale et l'élimination élective de ce groupe d'acides aminés, résulte d'une déficience de la réabsorption tubulaire. La cystinurie est une « maladie asymptomatique » et seule la présence de calculs peut révéler l'existence de cette affection.

Le traitement de la cystinurie consiste à alcaliniser les urines de façon à solubiliser les précipitations éventuelles de cystine.

### RÉSUMÉ ET CONCLUSION

Nous avons présenté l'histoire clinique et biologique de trois enfants atteints de maladies résultant d'erreurs métaboliques, chez lesquels, l'hyperamino-acidurie a été démontrée. Nous avons également essayé de classer les nombreuses maladies où l'élimination rénale anormale des acides aminés est de règle. Enfin, nous

avons décrit succinctement quelques syndromes pathologiques typiques s'accompagnant d'une déviation métabolique touchant particulièrement le métabolisme des acides aminés.

Il est encourageant de noter les progrès réalisés depuis quelques années dans ce domaine, grâce à l'application des nouvelles méthodes de dépistage. De nouveaux syndromes ont été décrits, de nouveaux métabolites ont été isolés, et parfois, comme dans les collagénoses (86), de nouvelles hypothèses ont été formulées.

Enfin, l'apparition récente sur le marché d'appareils automatiques de fractionnement des acides aminés permet d'espérer d'immenses progrès dans le dépistage précoce des maladies métaboliques et, par là, une meilleure connaissance de ces affections.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. ABEL, F. L., ROUTH, J. I., SHEPHERD, J. A., et UTTERBACK, R. A., Observations concerning pentosuria and labile phosphate excretion in muscular dystrophy, *Clin. Chem.*, **6** : 98, 1960.
2. ALLAN, J. D., CUSWORTH, D. C., DENT, C. E., et WILSON, V. K., A disease, probably hereditary, characterised by severe mental deficiency and a constant abnormality of amino-acid metabolism, *Lancet*, **1** : 182, 1958.
3. ANDERSON, E. P., KOLCKAR, H. M., KURAKASHI, K., et ISSELBALCH, K. I., A specific enzymatic assay for the diagnosis of congenital galactosemia, *J. Lab. & Clin. Med.*, **50** : 469, 1957.
4. ARTHURON, M. W., et MEADE, B. W., Congenital galactosemia, *Brit. Med. J.*, **2** : 618, 1954.
5. ARMSTRONG, M. D., SHAW, K. N. F., et ROBINSON, K. S., The phenolic acids of human urine, *J. Biol. Chem.*, **218** : 293, 1956.
6. ARMSTRONG, M. D., SHAW, K. N. F., et ROBINSON, K. S., Studies on phenylketonuria, *J. Biol. Chem.*, **213** : 797, 1955.
7. AUERBACK, V. H., DI GEORGES, A. M., BALDRIDGE, R. C., TOURTELOTTE, C. D., et BRIGHAM, M. P., Histidinemia, *J. Pediatrics*, **60** : 487, 1962.
8. BAIN, H. W., BOWDEN, D. H., CHUTE, A. L., JACKSON, S. H., SASS-KORTSAK, A., et WALKER, N. F., Galactosemia, *Canad. M. A. J.*, **76** : 278, 1956.
9. BARON, D. N., DENT, C. E., HARRIS, H., ART, W. E., et JEPSON, J. B., Hereditary pellagra-like skin rash with temporary cerebellar ataxie, constant renal amino-aciduria and other bizarre biochemical features, *Lancet*, **2** : 421, 1956.
10. BEARN, A. G., Wilson's disease : An inborn error of metabolism with multiple manifestations, *Am. J. Med.*, **22** : 746, 1957.
11. BEARN, A. G., BLACKMON, J. R., et GARDNER, T. H., Renal function in Wilson's disease, *J. Clin. Invest.*, **36** : 1107, 1957.
12. BEISEL, W. R., AUSTEN, K. F., ROSEN, H., et HERNDON, E. G., Metabolic observations in adult hypophosphatasia, *Am. J. Med.*, **29** : 369, 1960.
13. BÉLANGER, M., et ST-HILAIRE, B., Détermination simultanée des acides aminés et des sucres urinaires par chromatographie : méthode de dépistage de Ghadimi, *Bull. Ass. Biochim. Hôp. Qué.*, **2** : 165, 1962.
14. BERRY, H. J., Amino-acid excretion in urine of normal infants and children, *Pædiat.*, **25** : 983, 1960.
15. BERG, J. M., et KIRMAN, B. H., Some ætiological problems in mental deficiency, *Brit. Med. J.*, **2** : 848, 1959.
16. BICKIS, I. J., KENNEDY, J. P., et JUASTEL, J. H., Phenylalanine inhibition of tyrosine metabolism in the liver, *Nature*, **179** : 1124, 1957.
17. BIGWOOD, E. J., CROKÆRT, R., SCHRAM, E., SOUPART, P. et VIS, H., Amino-aciduria, *Adv. Clin. Chem.*, **2** : 201, 1959.
18. BIZERTE, G., BRETON, A., et FONTAINE, G., Étude analytique des acides aminés urinaires dans le rachitisme commun de l'enfance, *Arch. franç. de pédiat.*, **12** : 988, 1955.
19. BÉTHUNE, J. E., et DENT, C. E., Hypophosphatasia in the adult, *Am. J. Med.*, **28** : 615, 1960.
20. BOLTON, J. H., FORSTER, F. M. C., et KERLEY, L., Free lysine excretion in pregnancy, *Lancet*, **11** : 345, 1960.
21. BOOTH, A. N., EMERSON, D. H., et JONES, F., Urinary metabolites of caffeic and chlorogenic acids, *J. Biol. Chem.*, **229** : 51, 1957.
22. BRIMBLECOMBE, F. X. W., BLAINNEY, J. D., STONEMAN, M. E. R., et WOOD, B. S. B., Dietary and biochemical control of phenylketonuria, *Brit. Med. J.*, **2** : 793, 1961.
23. BUNIM, J. J., Alcaptonuria : Clinical staff conference at the National Institutes of Health, *Ann. Int. Med.*, **47** : 1210, 1957.
24. BUTTLER, E. A., et FLYNN, F. V., The occurrence of post-gamma protein in urine : a new protein abnormality, *J. Clin. Path.*, **14** : 172, 1961.
25. CACHIN, M., DURLACH, J., et BLASS, J., Les acides aminés du sérum sanguin en pathologie hépatique, *Sem. Hôp.*, **28** : 3231, 1952.
26. CAUSSADE, L., NEIMANN, N., et PIERSON, M., Considérations sur la cystinose, *Presse méd.*, **62** : 646, 1954.
27. CENTERWALL, W. R., CENTERWALL, S. A., ARINON, V., et MANN, L. B., Phenylketonuria : Results of treatment of infants and young children, *J. Pædiat.*, **59** : 102, 1961.
28. CHISOLM, J. J., The clinical significance of amino-aciduria, *J. Pædiat.*, **55** : 303, 1959.
29. CHISOLM, J. J., Amino-aciduria as a manifestation of renal tubular injury in lead intoxication and a comparison with patterns of amino-aciduria seen in other diseases, *J. Pædiat.*, **60** : 1, 1962.
30. CHISOLM, J. J., et HARRISON, H. E., Amino-aciduria, *Pædiat. Clin. North. Am.*, **7** : 333, 1960.
31. CHISOLM, J. J., et HARRISON, H. E., Amino-aciduria in vitamin D deficiency state in premature infants and older infants with rickets, *J. Pædiat.*, **60** : 206, 1962.
32. CHRISTENSON, P. J., A note on the determination of phenylpyruvic acid in urine, *Scand. J. Clin. & Lab. Invest.*, **13** : 84, 1961.

33. CHOREMIS, C., KYRIAKIDES, V., et KARPOUZAS, J., Amino-aciduria in epilepsy, *J. Paediat.*, **55** : 593, 1959.
34. CRIMPLER, H. R., DENT, C. E., HARRIS, H., et WESTALL, R. G.,  $\beta$ -aminoisobutyric acid ( $\alpha$ -methyl- $\beta$ -alanine) : a new amino-acid obtained from human urine, *Nature*, **167** : 307, 1951.
35. COGAN, D. G., KUWABARA, T., HURLBUT, C. S., et McMURRAY, V., Further observations on cystinosis in the adult, *J. A. M. A.*, **166** : 1725, 1958.
36. COKE, L. R., et SHAW, E. G., Hepatolenticular degeneration, *Canad. M. A. J.*, **73** : 967, 1955.
37. COLES, H. M. T., PRIESTMAN, A., et WILKINSON, J. H., T-substance anomaly : an inborn error of purine metabolism, *Lancet*, **II**, 1220, 1960.
38. COX, P. J. N., et PUGH, R. J. P., Galactosemia, *Brit. Med. J.*, **2** : 613, 1954.
39. DANCIS, J., et BALIS, M. E., A possible mechanism for disturbance in tyrosine metabolism in phenylpyruvic oligophrenia, *Paediat.*, **15** : 63, 1955.
40. DANCIS, J., LEVITZ, M., MILLER, S., et WESTALL, R. G., Maple syrup urine disease, *Brit. Med. J.*, **1** : 91, 1959.
41. DANCIS, J., LEVITZ, M., et Westall, R. G., Maple syrup urine disease : branched-chain keto-aciduria, *Paediat.*, **25** : 72, 1960.
42. DAVIDSON, A. N., et SAUDLER, M., Inhibition of 5-hydroxytryptophan decarboxylase by phenyl-alanine metabolites, *Nature*, **181** : 186, 1958.
43. DEBRÉ, R., ROYER, R., LESTRADET, H., et STRAUB, W., L'insuffisance tubulaire congénitale avec arriération mentale, cataracte et glaucome (syndrome de Lowe), *Arch. franç. de pédiat.*, **12** : 337, 1955.
44. DENT, C. E., Foreword, *Am. J. Med.*, **22** : 671, 1957.
45. DENT, C. E., Amino-acids metabolism in cystinuria, *Quart. J. Med.*, **20** : 205, 1951.
46. DENT, C. E., Amino-aciduria in Fanconi syndrome : study making use of techniques based on paper partition chromatography, *Biochem. J.*, **41** : 240, 1947.
47. DENT, C. E., The renal amino-acidurias, *Exp. Med. Surg.*, **12** : 229, 1954.
48. DENT, C. E., Study of the behaviour some sixty amino-acids and other ninhydrin-reacting substances on phenol - « collidine » filter paper chromatograms with notes, *Biochem. J.*, **43** : 169, 1948.
49. DENT, C. E., Symposium on inborn error of metabolism, *Am. J. Med.*, **12** : 671, 1957.
50. DENT, C. E., Chromatography in clinical paediatrics, in *Paediatrics*, Butterworth & Co. Ltd., Londres, 1958.
51. DENT, C. E., et HARRIS, H., Hereditary forms of rickets and osteomalacia, *J. Bone and Joint Surg.*, **38-B** : 204, 1956.
52. DENT, C. E., et WALSHE, J. M., Amino-acid metabolism in liver disease, *Ciba Foundation symposium*, p. 22, 1951.
53. DENT, C. E., et WALSHE, J. M., Amino-acid metabolism, *Brit. Med. Bull.*, **10** : 247, 1954.
54. DENT, C. E., et WESPALL, R. G., Studies in maple syrup urine disease, *Arch. Dis. Child.*, **36** : 259, 1961.
55. DERN, P. L., Amino-aciduria with cystinosis : case report with determination of urinary amino-acids and ocularcystine, *Ann. Int. Med.*, **46** : 138, 1957.
56. De VRIES, A., KOCHWA, S., LAGEBNIK, J., FRANK, M., et DJALDETTI, M., Glycinuria, a hereditary disorder associated with nephrolithiasis, *Am. J. Med.*, **23** : 408, 1957.
57. DIAMOND, I., et VALLBONA, C., Kwashiorkor in a North American white male, *Paediat.*, **25** : 248, 1960.
58. DIXON, M., et WEBB, E. C., Enzyme, Longmans, Green and Co., Toronto, 1958.
59. DONNELL, G. N., BERGREN, W. R., BRETTHAUER, R. K., et HANSEN, R. G., The enzymatic expression of heterozygosity in families of children with galactosemia, *Paediat.*, **25** : 570, 1960.
60. DONNELL, G. N., BERGREN, W. R., et CLELAND, R. S., Galactosemia, *Paediat. Clin. North Am.*, **7** : 315, 1960.
61. DONNELL, G. N., COLLADO, M., et KOCH, R., Growth and development of children with galactosemia, *J. Paediat.*, **58** : 836, 1961.
62. EBBS, J. H., Celiac disease, *Canad. M. A. J.*, **75** : 885, 1956.
63. ECKHARDT, R. D., et DAVIDSON, C. S., Urinary excretion of amino-acids by a normal adult receiving diets of varied protein content, *J. Biol. Chem.*, **177** : 687, 1949.
64. EDOZIEN, J. C., PHILIPS, E. J., COLLIS, W. R. F., The free amino-acids of plasma and urine in kwashiorkor, *Lancet*, **1** : 615, 1960.
65. ENGLE, R. L., Jr, et WALLIS, L. A., Multiple myeloma and the adult Fanconi syndrome, *Am. J. Med.*, **22** : 5, 1957.
66. FISCHL, J., SASON, I., et SEGAL, S., A rapid spot test for the determination of cystinuria and amino-aciduria, *Clin. Chem.*, **7** : 674, 1961.
67. FISHER, O. D., et NEIL, D. W., Excretion of ethanolamine-phosphoric acid in celiac disease, *Lancet*, **1** : 334, 1955.
68. FLOCK, E. V., MANN, F. C., et BALLMAN, J. E., Free amino-acids in plasma and muscle following total removal of the liver, *J. Biol. Chem.*, **192** : 293, 1953.
69. FOX, E. G., FYFE, W. M., et MOLLISON, A. W., Galactose diabetes, *Brit. Med. J.*, **1** : 245, 1954.
70. FOW, N. L., ARMSTRONG, M. D., et CARLISLE, J. W., Phenylketonuria : two unusual cases, *Lancet*, **2** : 917, 1956.
71. FOWLER, D. I., HARRIS, H., et WARREN, F. I., Plasma-cystine levels in cystinuria, *Lancet*, **1** : 544, 1952.
72. FRASER, D., et SALTER, R. B., The diagnosis and management of the various types of Rickets, *Paediat. Clin. North Am.*, 1958.
73. FRIMPTER, G. W., The disulfate of L-cysteine and L-homocysteine in urine of patients with cystinuria, *J. Biol. Chem.*, **236** : 50, 1961.
74. FRASER, D., Hypophosphatasia, *Am. J. Med.*, **22** : 730, 1957.
75. FRASER, D., YENDT, E. R., et CHRISTIE, F. H. E., Metabolic abnormalities in hypophosphatasia, *Lancet*, **1** : 286, 1955.
76. GHADIMI, H., Amino-aciduria in paediatrics, *Rev. Péd.*, **15** : 137, 1960.
77. GHADIMI, H., CLARKE, J. T., et SHWARCHMAN, H., Simultaneous screening test for mellituria and amino-aciduria, *Canad. M. A. J.*, **84** : 1308, 1961.
78. GHADIMI, H., et SHWARCHMAN, H., A screening test for amino-aciduria, *New Eng. J. Med.*, **20** : 205, 1951.
79. GHADIMI, H., et SHWARCHMAN, H., Evaluation of amino-aciduria in infancy and childhood, *Am. J. Dis. Child.*, **99** : 457, 1960.
80. GHADIMI, H., PARTINGTON, M. B., et HUNTER, M. B., A familial disturbance of histidine metabolism, *New Eng. J. Med.*, **265** : 221, 1961.

81. GHADIMI, H., et SHWARCHMAN, H., Evaluation of amino-aciduria in infancy and childhood, *Am. J. Dis. Child.*, **99** : 457, 1960.
82. GHADIMI, H., STERN, J., et SHWARCHMAN, H., A study of the free amino-acids in sweat from patients with cystic fibrosis, *Am. J. Dis. Child.*, **99** : 333, 1960.
83. GOLDBERG, L. I., DACOSTA, F. M., et OZABI, M., Actions of the decarboxylase inhibitor, a methyl-3-4-, dihydroxyphenylalanine in the dog, *Nature*, p. 188, 1960.
84. GOLDSTEIN, F. B., Biochemical studies on phenylketonuria, *J. Biol. Chem.*, **236** : 2656, 1961.
85. GRUMER, H. D., Formation of hippuric acid from phenylalanine labelled with carbon-14 in phenylketonuric subjects, *Nature*, **187** : 63, 1961.
86. GRUPPER, C., LEGRAND, J. C., et GONNARD, P., Troubles du métabolisme des acides aminés aromatiques dans les collagénoses. Leur apport dans la conception de la maladie lupique, *Sem. Hôp.*, **1** : 70, 1962.
87. HALLMAN, N., et HJELT, L., Congenital nephrotic syndrome, *J. Pædiat.*, **55** : 152, 1959.
88. HANSEN, J. D., HOWE, E. E., et BROCK, J. F., Amino acids and kwashiorkor, *Lancet*, **2** : 911, 1956.
89. HANSEN, R. G., et FREEDLAND, R. A., Lactose metabolism, *J. Biol. Chem.*, **216** : 203, 1955.
90. HARRIS, H., et ROBSON, E. B., Cystinuria, *Am. J. Med.*, **22** : 774, 1957.
91. HILLCOAT, B. L., Altered urinary excretion of B-amino-isobutyric acid after splenectomy, *Lancet*, **1** : 74, 1962.
92. HOLT, L. E., et SNYDERMAN, S. E., The amino-acid requirement of infants, *J.A.M.A.*, **175** : 100, 1961.
93. HOLZEL, A., KOMROYER, G. M., et WILSON, V. K., Amino-aciduria in galactosemia, *Brit. Med. J.*, **1** : 194, 1952.
94. HORMER, F. A., et STREAMER, C. W., Effect of a phenylalanine restricted diet on patients with phenylketonuria, *J.A.M.A.*, **161** : 1628, 1956.
95. HSIA, D. Y. Y., Medical genetics, *New Eng. J. Med.*, **262** : 1318, 1960.
96. HSIA, D. Y. Y., et DRISCOLL, K. W., Detection by phenylalanine tolerance tests of heterozygous carriers of phenylketonuria, *Nature*, **178** : 1239, 1956.
97. HUDSON, F. P., IRELAND, J. T., OCKENDEN, B. G., et WHITE-JONES, R. H., Diagnosis and treatment of galactosemia, *Brit. Med. J.*, **1** : 242, 1954.
98. HUISMAN, T. H. J., The concentration of different amino-acids in the blood plasma in children suffering from rickets and scurvy, *Pædiat.*, **14** : 245, 1954.
99. JEPSON, J. B., SMITH, A. J., et STRONG, L. B., An inborn error of metabolism urinary excretion of hydroxy-acids, keto-acids and amino-acids, *Lancet*, **2** : 1334, 1958.
100. JONXIS, J. H. P., et HUISMAN, T. H. J., Amino-aciduria in rachitic children, *Lancet*, **2** : 428, 1953.
101. JONXIS, J. H. P., et HUISMAN, T. H. J., The renal element in rachitic amino-aciduria, *Lancet*, **2** : 513, 1954.
102. JONXIS, J. H. P., et HUISMAN, T. H. J., Amino-aciduria and ascorbic acid deficiency, *Pædiat.*, **14** : 238, 1954.
103. JOSEPH, R., RIBIERRE, M., JOB, J.-C., et GIRAULT, M., Maladie familiale associant des convulsions à début très précoce, une hyperalbuminorachie et une hyperaminoacidurie, *Arch. franç. péd.*, **15** : 374, 1958.
104. KEMROWER, G. M., L'amino-acidurie dans la galactosémie, *Arch. franç. pédial.*, **10** : 185, 1953.
105. KNOX, W. E., Evaluation of the treatment of phenylketonuria with diets low in phenylalanine, *Pædiat.*, **26** : 1, 1960.
106. KNOX, W. E., et HSIA, D. Y. Y., Pathogenetic problems in phenylketonuria, *Am. J. Med.*, **22** : 687, 1957.
107. LADU, B. N., ZANNONI, V. G., LASTER, L., et SEEGMILLER, J. E., The nature of the defects in tyrosine metabolism in alcaptonuria, *J. Biol. Chem.*, **230** : 251, 1958.
108. LAMY, M., FREZAL, J., et REY, J., Les encéphalopathies génétiques, *Sem. Hôp.*, **37** : 3463, 1961.
109. LAMY, M., ROYER, P., FRÉZAL, J., et LESTRADET, H., Le rachitisme vitamino-résistant familial hypophosphatémique primitif, *Arch. franç. pédial.*, **15** : 1, 1958.
110. LANE, M. R., Maple syrup disease, *J. Pædiat.*, **58** : 80, 1961.
111. LOW, N. L., ARMSTRONG, M. D., et CARLISLE, J. W., Phenylketonuria, *Lancet*, **2** : 917, 1956.
112. LOWE, C. E., TERRY, M., et MACLACHLAN, E. A., Organic aciduria decreased renal ammonia production, hydrophthalmos, and mental retardation; a clinical entity, *Am. J. Dis. Child.*, **83** : 164, 1952.
113. LYGREN, T., Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) and juvenile cirrhosis in the same family, *Lancet*, **1** : 275, 1959.
114. LYGREN, T., SØRENSEN, W. R., et BERNHARDSEN, A., Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). A case diagnosed biochemically before chemical manifestation, *Lancet*, **1** : 276, 1959.
115. MACDONALD, W. B., FITCH, K. D., et LEWIS, L. C., Corkayne's syndrome: an heredo familial disorder of growth and development, *Pædiat.*, **25** : 997, 1960.
116. MACKENZIE, D. Y., et WOOLF, L. I., Maple syrup disease, *Brit. Med. J.*, **1** : 90, 1959.
117. MCKUSICK, V. A., Mechanism in genetic diseases of man, *Am. J. Med.*, **22** : 676, 1957.
118. MARKO, A. M., GERRARD, J. W., et BUCHAN, D. J., Glutamic acid derivations in adult celiac disease, *Canad. M. A. J.*, **83** : 1324, 1960.
119. MARTIN, W. J., UNDERDAHL, L. O., MATHIESON, O. R., et PUGH, D. G., Alkaptonuria: report of 12 cases, *Ann. Int. Med.*, **42** : 1052, 1955.
120. MCCANCE, R. A., MORRISON, A. B., et DENT, C. E., The excretion of phosphoethanolamine and hypophosphatasia, *Lancet*, **1** : 131, 1955.
121. MEISTER, A., UDENFRIEND, S., et BESSMAN, P., Diminished phenylketonuria in phenylpyruvic oligophrenia after administration of L-glutamine, L-glutamate and L-asparagine, *J. Clin. Invest.*, **35** : 619, 1956.
122. MENKES, J. M., Maple syrup disease: Investigation into the metabolic defect, *Neurology*, **9** : 826, 1959.
123. MENKES, G. H., HURST, P. L., et CRAIG, C. M., A new syndrome: progressive infantile cerebral dysfunction association with an unusual urinary substance, *Pædiat.*, **14** : 462, 1954.
124. MOORE, S., et STEIN, W. H., Chromatography of amino-acids on sulfonated polystyrene resins, *J. Biol. Chem.*, **192** : 663, 1951.
125. MOORE, S., et STEIN, W. H., Procedures for the chromatographic determination of amino-acids on four per cent cross-linked sulfonated polystyrene resins, *J. Biol. Chem.*, **211** : 902, 1954.
126. NEAME, K. D., Phenylalanine as inhibitor of transport of amino-acids in brain, *Nature*, **192** : 173, 1961.

127. NELSON, W. E., Traité de pédiatrie, 7<sup>e</sup> éd., Maloine, Paris, 1961.
128. OLIVER, C. P., Human genetics in paediatric practice, in *Brenemann's Practice of Paediatrics*, 1 : 29, 1960.
129. PAGET, M., et LIEFOOGHE, J., L'élimination rénale des acides aminés, *Ann. Biol. Clin.*, p. 122, 1954.
130. PAINE, R. S., Evaluation of familial biochemically determined mental retardation in children with special reference to amino-aciduria, *New Eng. J. Med.*, 262 : 658, 1960.
131. PARE, C. M. B., SAUDLER, M., et STACEY, R. S., Decreased 5-hydroxytryptophan decarboxylase activity in phenylketonuria, *Lancet*, 2 : 1099, 1958.
132. PARTINGTON, M. W., The early symptoms of phenylketonuria, *Paediat.*, 27 : 465, 1961.
133. PAYNE, W. W., Renal tubular defects in childhood, *Paediat.*, 17 : 84, 1956.
134. PENTZ, P. I., DAVENPORT, C. H., GLOVES, W., et SMITH, D. D., A test for the determination of taurine in urine, *J. Biol. Chem.*, 228 : 433, 1957.
135. PIEL, C. F., et HARPER, H. A., Excretion of D- and L-methionine in children with generalized amino-aciduria, *J. Paediat.*, 59 : 861, 1961.
136. PUTNAM, P. W., The plasma protein, *Academic Press*, New-York, 1960.
137. RAO, P. S., et DICHEZ, E., Horizontal migration method of paper chromatography, *Science*, 117 : 666, 1953.
138. RATHBUN, J. C., Idiopathic galactose intolerance in a premature infant, *Canad. M. A. J.*, 72 : 923, 1955.
139. REICHLE, F. A., BALDRIDGE, R. C., DOBBS, J., et TROMPETTER, M., Tryptophan metabolism in phenylketonurias, *J. A. M. A.*, 178 : 939, 1961.
140. ROBINSON, D. L. H., et TARGETT, G. A. T., Separation of amino-acids by circular paper chromatography, *Nature*, 194 : 30, 1962.
141. ROSENBERG, L. E., MUELLER, P. S., et WATKIN, D. M., II. Familial growth retardation, renal amino-aciduria, *Am. J. Med.*, 31 : 205, 1961.
142. ROTHMAN, F., et HIGA, A., A new two-dimensional system for the separation of aminoacids on paper, *Annal. Biochem.*, 3 : 173, 1962.
143. ROWLEY, P. T., MUELLER, P. S., WATSKIN, D. M., et ROSENBERG, J. E., I. Familial growth retardation. Renal amino-aciduria, *Am. J. Med.*, 31 : 87, 1961.
144. ROYER, P., SPAHR, A., et GERBEAUX, S., L'acido-uric du rachitisme commun et de la tétanie du nourrisson, *Sem. Hôp.*, 32 : 254, 1956.
145. SACREZ, R., JUIF, J. C., KUETGENS, J., INDEKEN, P., et MANDRY, J., Le syndrome de Lowe. Observation d'un cas et étude d'ensemble, *Arch. franç. pédiat.*, 17 : 837, 1960.
146. SAIFER, A., et HARRIS, A. F., Studies on the photometric determination of phenylpyruvic acid in urine, *Clin. Chem.*, 5 : 203, 1959.
147. SANDLER, M., et PARE, C. M. B., Starvation amino-aciduria, *Lancet*, 1 : 494, 1954.
148. SANDLER, M., et CLOSE, H. G., Biochemical effects of phenylacetic acid, *Lancet*, 2 : 316, 1959.
149. SAOTHILL, J. F., BLAINEY, J. D., NEALE, F. C., FISHER, W. M., et MELNICK, S. C., A family study of the biochemical defects in Wilson's disease, *J. Clin. Path.*, 14 : 264, 1961.
150. SAUCIER, R., Analyses chromatographiques et chimiques des sucres urinaires, *Union méd. du Canada*, 87 : 571, 1958.
151. SCHEINBERG, I. H., et STERNIEB, L., The long term management of hepato-lenticular degeneration (Wilson's disease), *Am. J. Med.*, 29 : 316, 1960.
152. SCHELDEL, H. E., et HANSEN, J. D. L., Study of factors responsible for the increased amino-aciduria of Kwashiorkor, *J. Paediat.*, 60 : 280, 1962.
153. SCHMID, R., et HAMMAKER, L., Hereditary absence of muscle phosphorylase (McArdle's syndrome), *New Eng. J. Med.*, 264 : 223, 1961.
154. SCHWARTZ, V., HOLZEL, A., et HOMROWER, G. M., Laboratory diagnosis of congenital galactosemia at birth, *Lancet*, 1 : 24, 1958.
155. SCRIVER, C. R., SCHAFER, I. A., et EFRON, M. L., New renal tubular amino-acid transport system and a new hereditary disorder of amino-acid metabolism, *Nature*, 192 : 672, 1961.
156. SERENI, F., McNAMARA, H., SHIBUYA, M., KRETCHMER, N., et BARNETT, H. L., Concentration in plasma and rate of urinary excretion of amino-acids in premature infants, *Paediat.*, 15 : 575, 1955.
157. SERINGE, P., AMIEL, J. L., et LEDUC, J., Néphropathies tubulaires : diabète rénal pur, diabète glucoaminé, *Sem. Hôp.*, 33 : 1073, 1957.
158. SHERWIN, A. L., BECK, I. T., et MCKENNA, R. D., The course of Wilson's disease (hepato-lenticular degeneration) during pregnancy and after delivery, *Canad. M.A.J.*, 85 : 160, 1960.
159. SLACS, B. M., SIMPSON, K., et HSIA, D. Y. Y., Hereditary metabolic disorders involving the nervous system, *Paediat. Clin. North Am.*, 7 : 627, 1960.
160. SNYDERMAN, S. E., et HOLT, L. E., Amino-aciduria and certain related disorders of amino-acid metabolism, *Adv. in Paediat.*, 11 : 209, 1960.
161. SPENCER, A. G., et FRANGLIN, C. T., Gross amino-aciduria following a lysol burn, *Lancet*, 1 : 190, 1952.
162. STEIN, W. H., A chromatographic investigation of the amino-acid constituents of normal urine, *J. Biol. Chem.*, 201 : 45, 1953.
163. SUTHERLAND, B. S., BERRY, H. K., et SHIRKEY, H. C., A syndrome of phenylketonuria with normal intelligence and behaviour disturbances, *J. Paediat.*, 57 : 521, 1960.
164. TALLAN, H. H., BELLA, S. T., STEIN, W. H., et MOORE, S., Tyrosine-o-sulfate as a constituent of normal human urine, *J. Biol. Chem.*, 201 : 45, 1954.
165. TALLAN, H. H., STEIN, W. H., et MOORE, S., 3-methylhistadine, a new amino-acid from human urine, *J. Biol. Chem.*, 206 : 825, 1954.
166. TASHIAN, R. E., Problems in chemical diagnosis of some hereditary metabolic diseases, *Clin. Chem.*, 7 : 441, 1961.
167. THELANDER, H. E., et IMAGAWA, R., Amino-aciduria congenital defects and mental retardation, *J. Paediat.*, 49 : 123, 1956.
168. THOMAS, G., et EDEN, A., Excretion in human urine of an unknown amino-acid derived from dates, *Nature*, 174 : 553, 1954.
169. VAN SLYKE, D. D., MACFAYDEN, D. A., et HAMILTON, P. B., The gazometric determination of amino-acids in urine by the ninhydrin carbon dioxide method, *J. Biol. Chem.*, 150 : 251, 1943.
170. WAISMEN, H. A., WANG, H. L., PALMER, G., et HARLOW, H. F., Phenylketonuria in infant monkeys, *Nature*, 188 : 1125, 1960.
171. WALLACE, I. R., et JONES, J. H., Familial glomerulonephritis and amino-aciduria, *Lancet*, 1 : 941, 1960.

172. WALLIS, L. A., et ENGLE, R. L., Jr., The adult Fanconi syndrome, *Am. J. Med.*, **22** : 13, 1957.
173. WALSHE, J. N., Treatment of Wilson's disease with penicillamine, *Lancet*, **1** : 188, 1960.
174. WALSHE, J. N., Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease, *Am. J. Med.*, **21** : 487, 1956.
175. WEAVER, J. A., et NEILL, D. W., Amino-aciduria in pernicious anæmia and sub-acute combined degeneration of the cord, *Lancet*, **1** : 1212, 1954.
176. WILLIAMSON, M. B., et PASSMAN, J. M., Excretion of taurine during healing of experimental wounds, *Clin. Chem.*, **6** : 140, 1960.
177. WILSON, V. K., THOMSON, M. L., et DENT, C. E., Amino-aciduria in lead poisoning, *Lancet*, **2** : 66, 1963.
178. WOOLF, L. I., et NORMAN, A. P., The urinary excretion of amino-acids and sugars in early infancy, *J. Pædiat.*, **50** : 271, 1957.
179. WU, C., BOLLMAN, J. L., et BUTT, H. R., Changes in free amino-acids in the plasma, during hepatic coma, *J. Clin. Invest.*, **34** : 845, 1955.
180. ZANNONI, V. G., et LADU, B. N., Tyrosyluria resulting from inhibition of p-hydroxy-phenylpyruvic acid oxidases in vitamin-C deficient guinea pigs, *J. Biol. Chem.*, **235** : 2567, 1960.
181. ZELLWEGER, H., Amino-aciduria and mental retardation, *Clin. Chem.*, **7** : 215, 1961.
182. ZONDEK, H., et LESZINSKY, H., Reversibility of an inherited metabolic block (inborn error of metabolism), *Nature*, **187** : 515, 1960.
-

## SÉANCE ANATOMO-CLINIQUE DE L'HÔTEL-DIEU DE QUÉBEC

### CAS 33-789

Jean-Louis BONENFANT et Jean BEAUDOIN

rédacteurs

Il s'agit d'une patiente de 40 ans, admise à l'hôpital pour un épisode d'anurie survenu après un avortement à cinq mois.

Mariée depuis l'âge de 24 ans, la patiente en était à sa quatorzième grossesse, dont six se seraient terminées de façon prématurée, entre trois et cinq mois. Depuis quatre ans, la patiente était reconnue comme une hypertendue (200/110). Les antécédents familiaux et personnels sont par ailleurs non contributoires.

Quatre jours avant son admission à l'hôpital, la patiente accuse des douleurs sous forme de tranchées qui conduisent en l'espace de quelques heures à un avortement complet apparemment sans complication. Les pertes sanguines sont considérées comme légèrement supérieures à la normale, mais sont facilement contrôlées. On ne fait pas de curettage et n'administre aucune transfusion. Il n'y a pas d'image clinique de choc, et la tension artérielle se maintient autour de 180/100.

Dans les vingt-quatre premières heures qui suivent l'avortement, la diurèse touche à peine 100 cm<sup>3</sup>, puis est de l'ordre de 10 ou 15 cm<sup>3</sup> pour les deux jours suivants. La patiente devient modérément œdématiée.

Presque immédiatement après que l'avortement eut été complété, la patiente se plaint d'une douleur assez vive dans la fosse iliaque et dans la région lombaire droite; cette douleur est constante, n'a pas l'allure d'une colique ni d'une tranchée, mais est assez importante pour entraîner une défense au niveau de la fosse iliaque droite.

La patiente est donc admise à l'hôpital 72 heures environ après le début de l'anurie. Les constatations physiques à l'admission peuvent se résumer ainsi :

Patiente pâle - modérément dyspnéique - faciès bouffi - consciente.

*Pouls.* 120. T.A. : 220/140. Respiration : 20. T° : 100.

*Fond d'œil.* Exsudats blanchâtres et hémorragies. Pas d'œdème de la papille.

*Cou.* Thyroïde non palpable. Pas de ganglion.

*Thorax.* Cœur : bruits réguliers, hyperkinétiques. Poumons : petits râles congestifs aux deux bases.

*Abdomen.* Distension abdominale modérée avec météorisme. Pas de péristaltisme. Douleur avec défense dans la fosse iliaque droite.

*Membres.* Œdème (++) des membres inférieurs. Les artères sont palpables normalement partout.

*Examen gynécologique.* Utérus augmenté de volume. Col entrouvert à deux doigts, mou. Utérus rempli de caillots. Pas de douleur. Les sécrétions vaginales n'ont pas d'odeur particulière.

Les examens de laboratoire donnent les résultats suivants :

*Formule sanguine.* Hémoglobine : 5,6 g. Hématocrite : 21,5%. Globules blancs : 42 080. Polynucléaires neutrophiles : 87%. Stab neutrophiles : 7%. Lymphocytes : 3%. Monocytes : 3%.

*Kaliémie.* 7,1 mEq/L.

*Natrémie.* 130 mEq/L.

*Azotémie.* 2,35 g %<sub>00</sub> (0,10 à 0,50).

*Urine.* Albumine : 13,0 g %<sub>00</sub>. Globules rouges : ++++ (en grande abondance). Quantité : 10 à 15 cc. par jour.

*Électro-cardiogramme.* Rythme sinusal régulier à 105/min. PR : 0,16. QRS 0,06. AQRS -15°. AT +60. Bas voltage dans les dérivations périphériques. Ondes T hypertrophiées dans les précordiales antérieures, ce qui laisse soupçonner un certain degré d'hyperkaliémie.

*Abdomen simple.* Dilatation marquée du grêle et du côlon, sans niveau liquide.

#### ÉVOLUTION

Une investigation urologique (cathétérisme urétéral) s'est avérée négative. L'anurie a persisté. La kaliémie s'est élevée progressivement pour atteindre 9,1 mEq/L. Deux séances de dialyse ont été pratiquées à 48 heures d'intervalle et ont réussi à ramener temporairement la kaliémie à des valeurs normales. La douleur abdominale a diminué de façon importante. Le péristaltisme intestinal est réapparu. Du côté gynécologique, les choses ont évolué de façon normale.

Au sixième jour d'hospitalisation, la kaliémie était à 8,8 mEq/L et l'azotémie, à 3,38 g %<sub>00</sub>. Une nouvelle dialyse avait été décidée pour le lendemain.

Au cours de la nuit, la patiente devient agitée, confuse. La tension artérielle qui, jusque-là s'était maintenue à 200/100, s'abaisse autour de 145/60. Le pouls demeure à 90 et la respiration, à 24. Plutôt brusquement, après quelques heures, la patiente décède.

Une autopsie est pratiquée.

*Docteur Pierre Bigonnesse :*

Nous sommes en présence d'une patiente de 40 ans, décédée après six jours d'hospitalisation à la suite d'un épisode d'anurie survenu après un avortement à cinq mois.

Mariée depuis l'âge de 24 ans et grande multipare, la patiente souffrait d'hypertension depuis quatre ans. De plus, elle eut six grossesses ter-

minées de façon prématurée et cette dernière histoire d'avortement complet, apparemment sans complication.

Le point principal à discuter dans ce cas peut se résumer à la question suivante : quelle est l'étiologie exacte de cette anurie et quel est son rapport avec l'avortement ?

Il convient donc, en premier lieu, de faire une classification générale aussi clinique que possible de l'anurie :

A. *Anurie post rénale ou excrétoire*, c'est-à-dire arrêt de l'excrétion par un obstacle siégeant sur les uretères :

1. Anurie calculeuse ;
2. Anurie par compression pelvienne des deux uretères.

B. *Anurie rénale ou sécrétoire*, c'est-à-dire par défaut de sécrétion urinaire dû à un trouble rénal :

1. Glomérulo-néphrite aiguë, subaiguë, chronique ;
2. Infarctus bilatéral des reins ;
3. Nécrose corticale bilatérale ;
4. Atteinte tubulaire par des cristaux de sulfamidés ;
5. Intoxications ;
6. Maladies infectieuses ;
7. Maladie polykystique ;
8. Amylose rénale ;
9. Maladies du collagène.

C. *Anurie pré rénale* due à l'irrigation insuffisante du rein :

1. Occlusion des vaisseaux principaux des reins par embolie ou par compression externe d'une tumeur ;
2. Réduction du volume sanguin :
  - a) Déshydratation, par exemple, diarrhée, vomissements, perspiration excessive ;
  - b) Hémorragie.
3. Rétention de liquides dans les tissus (œdème généralisé) :
  - a) Décompensation cardiaque avancée ;
  - b) Rétention de sel dans les tissus.
4. Hypotension, choc.

5. Anurie réflexe : calcul urétéral ; anesthésie, etc.

D. *Anurie mixte* lorsque plusieurs des facteurs précédents sont présents :

1. Blessures des reins et des uretères.

2. *Lower nephron nephrosis*, à la suite de traumatismes, d'ischémie musculaire non traumatique, de brûlures étendues de la peau, de réactions transfusionnelles, de coup de chaleur, de toxémie gravidique, de malaria, d'alcalose, etc.

Nous croyons opportun de retenir de cette classification générale, l'anurie consécutive à certaines complications obstétricales. Nous verrons d'abord l'apoplexie utérine puis l'accouchement avec fièvre puerpérale, les avortements (infectés ou par substances abortives), la toxémie gravidique, les hémorragies du *post partum* et la nécrose corticale bilatérale.

L'apoplexie utéro-placentaire, évoluant dans le cadre des manifestations générales des syndromes vasculo-rénaux de la grossesse, est un syndrome paroxystique des derniers mois de la grossesse ou du travail caractérisé anatomiquement, par un état hémorragique allant du simple éclatement d'un infarctus à la surface du placenta jusqu'aux raptus hémorragiques atteignant toute la sphère génitale. Il ne saurait en être question ici, n'ayant aucune preuve certaine d'hémorragie importante et de choc suivant l'avortement à six mois.

Nous rejetons ensuite l'accouchement avec fièvre puerpérale, nous basant sur les éléments subjectifs et objectifs fournis.

Une anurie *post abortum* peut être due à une hémolyse (septicémie à *perfringens* par exemple) ou à une tubulopathie toxique (ingestion d'un sel de mercure ou d'ergot dans un but abortif). Ce genre d'avortement, habituellement d'origine criminelle est de beaucoup le plus fréquent, mais ne semble pas en cause dans le cas présent. En effet, nous n'avons aucun signe d'infection générale grave avec frissons, fièvre élevée, prostration profonde, choc et ictère.

Que penser de la toxémie gravidique qui se caractérise par de l'hypertension artérielle, de

l'albuminurie et de l'œdème ? Il est à noter que, habituellement, ce syndrome ne survient de façon grave qu'après la vingt-quatrième semaine de grossesse ; notre patiente a avorté au cinquième mois. Normalement, il n'y a pas d'hypertension artérielle dans la première moitié de la grossesse ; la tension artérielle est ici de 200/110.

Reste la nécrose corticale bilatérale qu'on associe fréquemment à la grossesse. Ce syndrome constitue une entité extrêmement rare et d'apparition aiguë qui, comme son nom l'indique, est caractérisée par une destruction massive des cortex rénaux et cliniquement par de l'anurie, de l'albuminurie, de l'hématurie et de la rétention azotée. L'étiologie de cette maladie demeure inconnue même si l'on croit à des troubles vasomoteurs entraînant des thromboses des artères intralobulaires. Le diagnostic positif ne peut en être fait que par biopsie rénale ou à l'autopsie. Nous ignorons si la biopsie rénale a été faite chez notre malade, mais nous gardons l'hypothèse de nécrose corticale bilatérale en réserve. En effet, Page et Glendening ont reproduit la maladie chez les rats par l'administration de 5-hydroxytryptamine (sérotonine) pour ensuite démontrer que ce facteur peut être associé avec une hémorragie du *post partum*. Or, les pertes sanguines de notre malade, considérées comme légèrement supérieures à la normale, mais facilement contrôlées signent-elles une hémorragie du *post partum* ?

Par ailleurs, est-il possible d'expliquer le présent cas d'anurie par une pathologie extra-obstétricale antérieure ou concomitante ?

Abstraction faite des anuries post-rénales, pré-rénales et mixtes qui ne retiennent pas notre attention outre mesure, il serait peut-être utile de considérer l'anurie rénale ou sécrétoire. Et parmi toutes les causes d'anurie sécrétoire, nous ne retiendrons que les suivantes : la glomérulonéphrite aiguë, la pyélo-néphrite ascendante, la néphrosclérose et l'infarctus bilatéral des reins.

Avant d'aller plus loin, nous voudrions orienter la discussion sur les points essentiels du cas qui nous est présenté à savoir : l'hypertension artérielle, une douleur assez vive dans la fosse iliaque

droite et dans la région lombaire droite, entraînant une défense, de l'œdème des membres inférieurs et une anémie importante.

Depuis quatre ans, la patiente était reconnue comme une hypertendue (200/110). S'agit-il d'une hypertension essentielle acquise, ayant eu des répercussions rénales, ou sommes-nous devant une néphropathie où le rein a joué un rôle de premier plan dans la genèse de l'hypertension artérielle ?

L'immense majorité des hypertendus se situent dans le cadre urologique de l'hypertension essentielle, dont le principal critère, beaucoup trop négatif, est l'absence d'une autre étiologie valable. L'hérédité, le psychisme, l'obésité, la ménopause et l'artériosclérose y sont des facteurs prédisposants.

D'autre part, l'hypothèse d'une hypertension artérielle d'origine rénale peut être envisagée. En effet, toute atteinte rénale, qu'elle soit congénitale, obstructive, tumorale ou inflammatoire peut provoquer à des degrés divers, l'élévation de la tension artérielle.

Quant à la douleur assez vive dans la fosse iliaque et dans la région lombaire droites, douleur revêtant assez d'importance pour entraîner une défense, elle est rare dans la glomérulo-néphrite. Ce genre de douleur constante, moins typique que la douleur d'une colique néphritique qui débute brusquement, atteint son intensité d'emblée et siège à la région lombaire, d'un seul côté, se rencontre plutôt dans l'infarctus rénal ou la rupture d'un anévrisme rénal. La défense est due à la contracture de la paroi abdominale, déclenchée par des excitations parties du viscère malade sous-jacent.

De plus, cette douleur abdominale peut produire un phénomène réflexe d'occlusion intestinale, démontrée ici par la distension abdominale modérée avec météorisme et absence de péristaltisme.

L'œdème des membres inférieurs constaté chez notre malade est sans aucun doute d'origine rénale comme en témoigne une albuminurie importante. Il n'est pas de notre ressort de discuter ici les différents mécanismes de cet œdème.

Enfin, comment expliquer l'anémie de la patiente ? Rien ne va contre la possibilité d'une anémie antérieure, sauf l'absence d'antécédents évidents. Il faut également penser à une atteinte rénale antérieure, sur laquelle est venue se greffer une poussée aiguë.

Il peut encore s'agir d'un symptôme d'origine toxique mal connu ou d'un arrêt de la fonction hématopoïétique. Mais nous croyons qu'il s'agit avant tout d'une anémie témoin d'une azotémie grave sans ignorer le rôle joué par les pertes sanguines, légèrement supérieures à la normale, un utérus rempli de caillots et une hématurie.

Quant à la leucocytose à 42 080, nous ne l'expliquons que par une infection surajoutée ou plus probablement par une réaction systémique extrêmement grave.

Les petits râles congestifs aux deux bases et la dyspnée sont l'extériorisation d'une surcharge circulatoire de l'organisme par les liquides.

Devant tous ces faits, il ne nous reste qu'à discuter la possibilité d'une étiologie extra-obstétricale de cette anurie. Notre patiente était-elle d'abord atteinte d'une glomérulo-néphrite qui aurait entraîné son anurie par congestion rénale ? Nous ne le croyons pas. D'abord, la glomérulo-néphrite fait souvent suite aux infections des voies respiratoires supérieures, le streptocoque hémolytique en étant le principal agent. De plus, l'évolution se fait souvent vers la guérison, et lorsque la mort survient, elle le fait par encéphalopathie hypertensive, défaillance ventriculaire gauche, broncho-pneumonie, plus rarement par urémie.

Il nous serait difficile d'écarter la possibilité d'une pyélonéphrite ascendante, si ce n'était l'absence de pyurie et une température ne dépassant pas 100°, non accompagnée de frissons.

L'hypertension artérielle qui tend à endommager les petits vaisseaux du rein, en particulier les artéioles peut donner une maladie appelée néphrosclérose. Le tableau clinique est dominé par les manifestations de la maladie hypertensive. Une fois que l'hypertension a endommagé le rein, l'atteinte rénale peut, à son tour, aggraver l'hypertension, et un cercle vicieux s'ins-

talle, donnant bientôt une hypertension maligne qui aboutit rapidement à l'urémie.

Toutefois, devant la rétention azotée indubitable de notre patiente et le syndrome douleur très important, étudié précédemment, nous songeons à une destruction extensive du parenchyme rénal. La dialyse a ramené la malade à une kaliémie normale, mais le rein ne redevenant pas fonctionnel, la patiente est décédée avec une hyperkaliémie et une azotémie élevée. Un infarctus artériel massif ou de gros infarctus multiples et bilatéraux sont des hypothèses plus vraisemblables.

En conclusion, devant cette histoire de douleur abdominale aiguë et subite, accompagnée d'anurie et se terminant par l'exitus, nous croyons à une lésion destructive du parenchyme rénal de l'ordre de la nécrose corticale bilatérale, ou de l'infarctus rénal. Ne pouvant oublier le fait que les troubles ont débuté immédiatement après un avortement, nous optons finalement pour une nécrose corticale bilatérale.

#### DISCUSSION PATHOLOGIQUE

Une autopsie est pratiquée quelques heures après la mort. Les organes thoraciques (cœur : 395 grammes ; poumons : 185 et 190 grammes) ne présentent aucune particularité macroscopique à signaler. A l'examen des viscères abdominaux, on note un foie ferme (1 900 grammes), une rate modérément congestionnée (200 grammes). Les

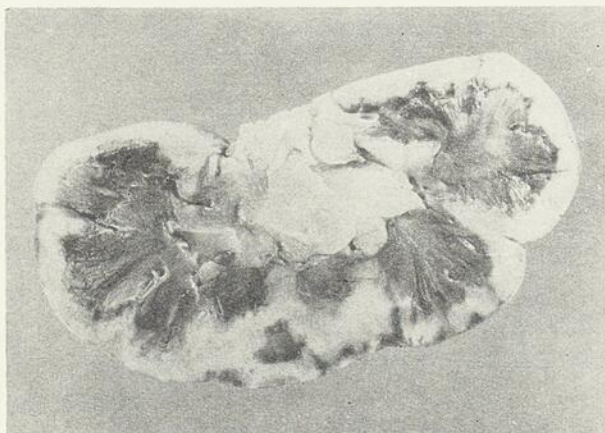


Figure 1. — Aspect de la tranche de coupe. Le cortex est uniformément plus pâle.

deux reins ont un aspect particulier ; la décapsulation fait voir un cortex brun pâle parsemé de

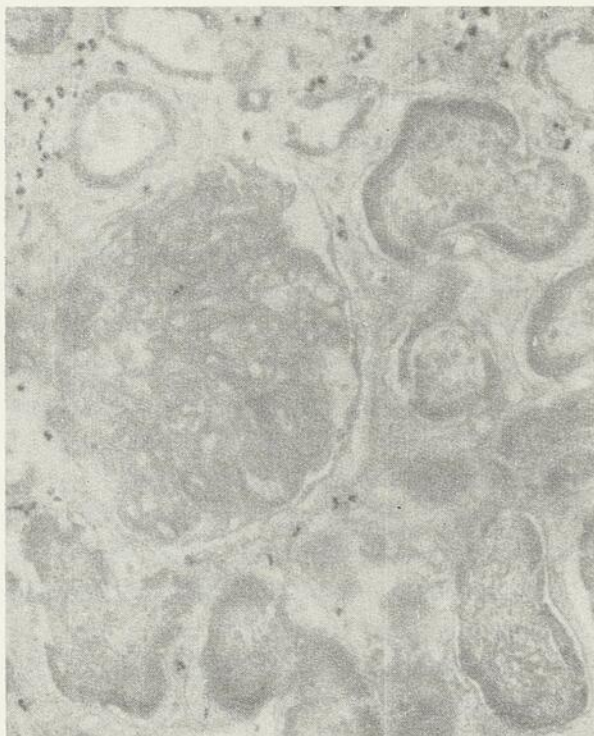


Figure 2. — Nécrose massive de coagulation, type ischémique, intéressant les glomérules et les tubes.

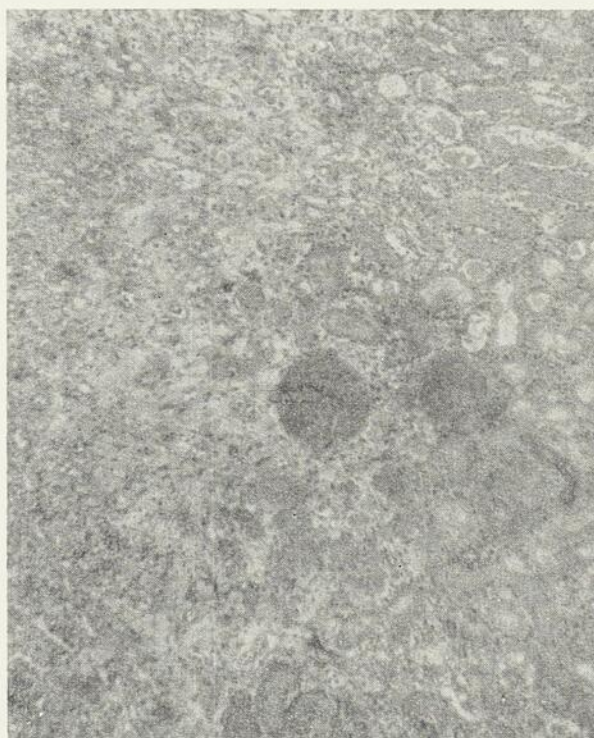


Figure 3. — Petits vaisseaux sanguins nécrotiques et thrombosés.

multiples petits foyers hémorragiques ; à la coupe, le cortex est uniformément constitué par une bande jaunâtre d'environ un cm d'épaisseur, à limites assez précises, aux sommets des pyramides ; la médullaire, par sa coloration rouge foncé, tranche fortement sur l'aspect pâle du cortex. Les deux reins ont un aspect identique.

L'utérus est modérément hypertrophié (270 grammes) et la muqueuse endométriale est par endroits recouverte de caillots hémorragiques.

Les autres viscères ne présentent aucune particularité à signaler.

A l'étude histologique, les lésions se limitent aux reins. Le cortex rénal présente une nécrose corticale uniforme, de type ischémique. Tout à fait au cortex, il persiste parfois un peu de tissu rénal intact de même que quelques glomérules à la jonction cortico-médullaire. Plusieurs artérioles, au contact des plages nécrotiques sont oblitérées par des petits thrombi hémorragiques.

Le diagnostic de nécrose rénale corticale bilatérale est alors porté.

La nécrose rénale corticale bilatérale fut décrite pour la première fois en 1886, par Juhel Renoy, chez une patiente de 16 ans, atteinte de fièvre scarlatine. Plus récemment, Trueta et ses collaborateurs, travaillant sur l'hémodynamisme rénal ont apporté quelque lumière sur la physiopathologie de cette entité clinique.

La nécrose corticale bilatérale n'apparaît pas exclusivement durant ou après la grossesse, puisqu'elle a été rapportée au cours de l'empoisonnement au glycol diéthylène, au dioxane, au camphre intraveineux, au venin de cobra et à l'alcool. Elle peut être en outre, associée aux brûlures, au choc et aux infections, telles que la diphtérie, la fièvre scarlatine, le choléra, la pneumonie, la dysenterie.

Expérimentalement, la nécrose corticale bilatérale a été reproduite avec l'administration de pitressine, d'adrénaline et de toxine staphylococcique. Si la tendance générale est d'attribuer la nécrose corticale au choc, la production de la lésion chez l'homme par des agents chimiques suggère cependant la possibilité d'autres mécanismes dans la pathogénie de cette lésion. Duff et More suggèrent une hypersensibilité vasculaire. Pour Dunn et Montgomery, l'un des trois mécanismes suivants serait impliqué dans la nécrose corticale :

- 1° Une glomérulo-néphrite aiguë nécrosante ;
- 2° Une ischémie ;
- 3° Une stase veineuse secondaire à une thrombose de la veine rénale. Les théories portant sur des perturbations vasomotrices sont les plus séduisantes (Arthur C. ALLEN, *The kidney*, p. 472).

### LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

Louis POULIOT

Avant de considérer le traitement de l'asthme, il est important d'en faire la classification étiologique.

Suivant l'âge de la première attaque, il est facile d'établir une étiologie au moins générale.

Le plus souvent, la crise d'asthme se manifestant dans le jeune âge ou encore chez le jeune adulte est d'origine extrinsèque.

Dans soixante quinze pour cent des cas il s'agit d'un allergène externe, et cet asthme entre dans le domaine de l'allergie. Les bronchites subaiguës et les rhinites vaso-motrices sont du même ordre.

L'asthme qui apparaît après trente ans, est le plus souvent d'origine intrinsèque.

Les allergies bactériennes, l'infection chronique des voies respiratoires entrent en ligne de compte.

La malnutrition est un facteur aggravant.

Il faut toujours éliminer la néoplasie pulmonaire, la bacillose et l'infection pulmonaire entretenue par une sinusite chronique simple ou polypeuse.

L'emphysème pulmonaire secondaire accompagne la crise d'asthme et peut disparaître après. Cependant le vieil asthmatique, emphysemateux chronique, est un malade à surveiller car c'est dans ces cas, chez le cardiaque surtout le mitral, que l'on observe les accidents mortels ; l'insuffisance ventriculaire gauche s'accompagne d'un asthme chronique appelé asthme cardiaque dans bien des cas.

Le diagnostic en est facile. Le malade, assis le plus souvent sur le côté de son lit, a une dyspnée expiratoire caractéristique.

L'auscultation pulmonaire nous révèle le « bruit de pigeonier » avec une hypersonorité à la percussion.

En présence d'un malade faisant une crise d'asthme, une thérapeutique immédiate s'impose.

L'adrénaline en solution aqueuse à un pour mille à la dose d'un demi à un centimètre cube est la première médication à tenter après s'être assuré qu'il ne s'agit pas d'un hypertendu ou d'un malade qui en a reçu ou en a pris antérieurement.

Les aérosols contenant de l'épinéphrine peuvent être aussi employés comme sédatifs ; la morphine, étant un broncho-constricteur, ne doit pas être administrée. Les bromures, le chloral, les barbituriques sont employés de même que les antihistaminiques.

Le démérol peut être utilisé. L'aminophylline à la dose de trois grains et trois quarts, par voie intraveineuse, soulage souvent le bronchospasme.

Une fois la crise jugulée, un examen détaillé du malade s'impose.

Les infections respiratoires tant aiguës que chroniques doivent être traitées. L'examen du nez, des sinus est aussi important.

Pour l'infection pulmonaire chronique, l'examen, la culture des expectorations et un antibiogramme sont demandés.

Les expectorants et les fluidifiants bronchiques sont très utiles.

L'iode sous forme d'iodure de potassium, soit en comprimés, soit en solution est un expectorant très recommandé : les comprimés de cinq grains trois fois par jour jusqu'à une dose maximale de soixante grains par jour. Le sirop d'iodure de potassium du Codex dont une cuillerée à soupe contient cinquante centigrammes est moins irritant que les comprimés pour la muqueuse gastrique.

L'iodure de sodium à la dose de un à deux grammes, par voie intraveineuse, dans dix centimètres cubes de soluté physiologique se donne avec avantage dans le *status asthmaticus*. L'ipéca

ou l'apomorphine entrent aussi dans les sirops comme fluidifiants.

Pour ce qui est des antihistaminiques, ils doivent être employés avec prudence car ils assèchent les muqueuses.

Un expectorant et fluidifiant dont la valeur s'est révélée remarquable est le glycérylgaïacolate.

Les aspirations bronchiques et les inhalations de fluidifiants sont très utiles.

Certains recommandent l'emploi d'un polysaccharide bactérien pour réveiller un facteur antigénique endormi. La réaction pyrogénique secondaire est parfois assez désagréable.

Pour ce qui est de la cortisone et de l'ACTH, ils ont ici une bonne indication.

Dans le *status asthmaticus*, ils permettent un contrôle plus rapide de la situation et donnent un espoir dans les cas rebelles.

L'ACTH s'emploie dans le soluté glucosé à cinq pour cent à la dose de 20 à 40 unités aux six heures le premier jour dans l'état asthmatique. Ce

soluté peut aussi contenir de l'aminophylline à la dose de cinquante centigrammes à un gramme.

Par voie intramusculaire, l'ACTH se donne à la même dose. La cortisone se donne à la dose de cent unités aux quatre à six heures, le premier jour.

Les doses de ces hormones sont graduellement réduites jusqu'à une dose minimale d'entretien.

Certains conseillent un traitement de 10 à 15 jours, d'autres continuent plus longtemps à petites doses.

Les réactions secondaires doivent être surveillées.

Un nouvel agent, la métacortandracine, cause très peu de rétention de sodium et d'élimination de potassium. Il peut être substitué avec avantage à la cortone ou l'ACTH.

Comme nous l'avons rappelé, plusieurs agents sont aujourd'hui employés dans l'asthme. Une investigation sérieuse ainsi qu'un choix thérapeutique judicieux s'imposent et sont la clef d'une évolution heureuse tant pour le patient que pour le médecin.

### ÉTUDES SUR LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN PAR L'ÉLECTROPHORÈSE SUR PAPIER

#### 1. Valeurs normales

#### 2. Taux des globulines gamma et valeur du rapport $\beta/\gamma$ dans la sclérose en plaques

Claude BÉLANGER,<sup>1</sup> F.R.C.P. (C)

François LAROCHE,<sup>2</sup> Claude POUDRIER,<sup>2</sup>

et Sœur Jeanne-de-Lorraine MARTIN,<sup>3</sup> D. Sc.

*Hôpital de l'Enfant-Jésus.*

L'examen du liquide céphalo-rachidien par les méthodes traditionnelles, e.g. dosage de la quantité totale des protéines et du glucose, décompte cellulaire, mesure de certains ions comme le chlore, n'apporte pas toujours les renseignements attendus pour la confirmation d'un diagnostic clinique.

L'électrophorèse sur papier, couramment utilisée dans le cas des protéines du sérum sanguin, a pu être appliquée à l'étude du liquide céphalo-rachidien lorsqu'on eut mis au point une technique permettant de concentrer suffisamment les faibles quantités de protéines qu'il contient.

Par une méthode déjà décrite (2), nous avons pu soumettre environ 1 200 liquides céphalo-rachidiens à cette analyse électrophorétique.

Nous nous proposons ici d'établir les valeurs normales et d'en montrer les écarts particuliers dans la sclérose en plaques, pour prouver que l'examen du liquide céphalo-rachidien apporte des renseignements très utiles au diagnostic de cette maladie.

#### MÉTHODE

La méthode (2) comprend quatre étapes :

1° D'abord la concentration des protéines par l'ultrafiltration au moyen d'un sac de collodion et d'un appareil à faire le vide ;

2° L'application du liquide ainsi concentré sur les bandes de papier de l'appareil à électrophorèse durant une quinzaine d'heures ;

3° La coloration du papier pour visualiser les différentes fractions ;

4° Enfin, l'établissement des courbes et la détermination des valeurs respectives.

#### *1<sup>re</sup> partie*

#### VALEURS NORMALES

##### *a) Matériel :*

Pour en arriver à formuler les valeurs normales des diverses fractions protéiques, il fallait ne compter qu'avec des cas susceptibles de fournir un liquide céphalo-rachidien normal.

Des 1 200 liquides prélevés par ponction lombaire et soumis à l'analyse électrophorétique au laboratoire de biochimie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, nous avons retenu ceux de 167 cas présumés « normaux ».

Ces cas peuvent être classés en quatre catégories :

1° Les patients consultant pour des symptômes d'ordre psychiatrique, chez qui l'examen neurologique et tous les examens accessoires sont strictement normaux, y compris, évidemment, la cytologie et la quantité totale de protéines de leur liquide céphalo-rachidien. Il s'agit de psycho-

1. Chef du Service de neurologie.

2. Ex-assistant-résident, Service de neurologie.

3. Directrice du Laboratoire de Biochimie.

névroses mixtes, d'états anxieux, de réactions dépressives et hystériques, et de céphalées de tension psychique ;

2° Les sujets porteurs d'une hernie discale, lombaire ou cervicale, prouvée myélographiquement, dont la protéinorachie totale est inférieure à 30 mg pour cent et la cytologie du liquide céphalorachidien normale.

3° Les syndromes cérébraux post-commotionnels légers sans symptomatologie objective d'aucune sorte.

4° Les épileptiques intacts au point de vue neurologique et intellectuel, ne faisant pas plus d'une crise par mois et montrant les signes cliniques et électro-encéphalographiques d'une épilepsie centrencéphalique. Pour être plus stricts, nous n'avons retenu dans cette catégorie que les liquides montrant une préinorachie égale ou inférieure à 25 mg pour cent et par ailleurs rigoureusement normaux.

L'âge de tous ces sujets varie de 3 à 53 ans, avec une valeur moyenne de 28 ans, et un écart de plus ou moins 12.

#### b) Résultats :

Nous avons soumis à l'analyse statistique cinquante cas pris au hasard parmi ces 167.

Le docteur André Lemonde, du Département de biochimie de la Faculté de médecine, aidé du

docteur François Couture, a bien voulu se charger de cette partie du travail et nous l'en remercions.

Il faut bien noter que les valeurs sont exprimées en pourcentage par rapport à la quantité totale de protéines contenues dans le spécimen de liquide céphalo-rachidien et qu'il ne s'agit donc pas de valeurs absolues.

TABLEAU I

Valeurs (%) des fractions protidiques du liquide céphalo-rachidien lombaire normal (électrophorèse sur papier)

PROTÉINES		VALEURS MOYENNES (50 cas)
Pré-albumine		3,3 ± 1,1
Albumine		53,3 ± 6,0
Globulines	alpha 1	4,7 ± 1,1
	alpha 2	8,0 ± 1,9
	bêta	19,7 ± 4,2
	tau (« bêta 2 »)	1,5 ± 2,9
	gamma	9,4 ± 1,9
	rapport $\frac{\beta + \text{tau}}{\gamma}$	2,3 ± 0,6
Rapport $\frac{\text{albumine}}{\text{globulines}}$		1,2 ± 0,03

Ce premier tableau montre les chiffres obtenus pour les diverses fractions avec leurs valeurs

TABLEAU II

Fractions protidiques (%) du liquide céphalo-rachidien normal selon différents auteurs (électrophorèse sur papier)

AUTEURS	PRÉ-ALBUMINE	ALBUMINE	GLOBULINES					
			α1	α2	totales	β	tau	γ
1942. KABAT, MOORE ET LANDOW	5,2	67,3	—	—	5,1	20,4	—	7,2
1942. BÜCHER, MATZELLE ET PETTE	4,4	49,7	—	—	15,4	19,5	—	11,0
1952. ESSER	1,2	56,1	4,7	7,5	—	24,1	—	6,4
1953. ROSSI ET SCHNEIDER	—	59,6	—	—	12,8	19,0	—	9,8
1958. HILL <i>et al.</i>	4,6 ± 1,3	49,5 ± 6,5	6,7 ± 2	8,3 ± 2,1	—	18,5 ± 4,8	—	11,2 ± 2,7
1958. BÉLANGER ET MARTIN	3,4	57,7	4,9	7,5	—	12,6	5,6	10,1
1962. BÉLANGER, <i>et al.</i>	3,3 ± 1,1	53,3 ± 6	4,7 ± 1,1	8,0 ± 1,9	—	19,7 ± 4,2	1,5 ± 2,9	9,4 ± 1,9

TABLEAU III

Globulines gamma du liquide céphalo-rachidien dans la sclérose en plaques selon différents auteurs

Auteurs	Nombre de cas	Nombre de cas avec $\gamma$ augmentées	Pourcentage des cas avec $\gamma$ augmentées
1954. YAHR <i>et al.</i>	244	162 > 13%	66,5%
1955. ZEIGLER et ROSS	19	14 > 14%	73,7%
1955. VOLK, <i>et al.</i>	41	36 > 13%	88%
1959. VAN SANDE, <i>et al.</i>	24	17 > 13%	70,8%
1960. IVERS, <i>et al.</i>	144	103 > 16%	71,5%
1961. SHAPIRA et PARK	81	71 > 13%	88%
1962. BÉLANGER, <i>et al.</i>	97	70 > 14%	72,1%
Séries combinées.....	650	473	72,7%

moyennes et l'écart standard. Ils sont comparables avec ceux d'autres auteurs (15 et 6).

Ils diffèrent, parfois sensiblement, de ceux déjà publiés en 1958 (2) en raison d'une sélection plus rigoureuse des cas « normaux » à partir d'un nombre beaucoup plus considérable de liquides.

2<sup>e</sup> partie

VALEURS DES GLOBULINES GAMMA  
DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES  
(avant traitement)

Nous n'avons pas encore établi définitivement les variations de toutes les fractions protéiques dans différents syndromes neurologiques (1).

Il est quand même déjà permis d'envisager des déviations fréquentes dans certains états pathologiques : ainsi l'élévation de la préalbumine dans l'hydrocéphalie et celle des globulines bêta dans les maladies où il y a désintégration du tissu nerveux.

Mais c'est bien dans la sclérose en plaques qu'on voit l'illustration par excellence de l'utilité de cette technique.

Tous les auteurs qui se sont intéressés à ce problème sont unanimes à reconnaître une aug-

mentation significative de la quantité des globulines gamma dans un nombre considérable de cas. Et ce, en l'absence d'une semblable élévation dans le sang.

Les protéines du liquide céphalo-rachidien de 97 de nos malades atteints de sclérose en plaques ont été soumises à l'analyse électrophorétique sur papier avec les résultats suivants.

TABLEAU IV

Globuline  $\gamma$  et rapport  $\beta/\gamma$  du liquide céphalo-rachidien dans la sclérose en plaques (électrophorèse sur papier)

	NORMAL (50 cas)		SCLÉROSE EN PLAQUES (97 cas)	
	moyenne %	écart	moyenne %	écart
Gamma.....	9,4	1,9	19,1	8,2
Rapport $\beta/\gamma$	2,3	0,5	0,9	0,5

Valeurs de t : gamma = 11 (P < 0,01)  
rapport  $\beta/\gamma$  = 13,4 (P < 0,01)

Chez 70 d'entre eux, donc dans une proportion de 72 pour cent, la valeur des globulines gamma a dépassé 14 pour cent du total des protéines.

Ce chiffre de 14 pour cent représente plus du double de l'écart standard de la moyenne pour les sujets normaux, établie à 9,4 pour cent.

Or la valeur moyenne des globulines gamma chez nos sujets porteurs de sclérose en plaques atteint 19,1 pour cent, augmentation hautement significative sur le plan statistique ( $t=11$  avec  $P < 0,01$  ou  $99 > 1$ ).

L'augmentation en elle-même n'est pas particulière à la sclérose en plaques ; on la retrouve dans d'autres maladies et surtout dans la syphilis nerveuse. De plus une élévation des globulines gamma du sang se retrouvera dans le liquide céphalo-rachidien ; on peut par exemple suspecter un myélome multiple ou une cirrhose par l'examen des protéines du liquide céphalo-rachidien (9). Mais c'est l'élévation si fréquente dans le liquide céphalo-rachidien seulement et pas dans le sérum, qui caractérise la sclérose en plaques. Cette notion soulève l'hypothèse que ces gamma globulines sont élaborées à l'intérieur du système nerveux central, cette production augmentée pouvant être le témoin d'une production accrue d'anticorps (9). Ou encore cette élévation des gamma peut être interprétée comme le résultat de la destruction de tissu nerveux par la maladie. Mais on ne retrouve pas cette hypergammaglobulinorachie dans des maladies comme la sclérose latérale amyotrophique et les syndromes de dégénérescence spino-cérébelleuse où la lyse neuronale est pourtant bien au premier plan (3).

### 3<sup>e</sup> partie

#### VALEUR DU RAPPORT $\beta/\gamma$ DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Si cette augmentation des gamma-globulines est très fréquente dans la sclérose en plaques, elle n'est pourtant pas constante, ni spécifique.

C'est pourquoi, toujours dans le but de préciser d'autres critères biologiques susceptibles d'affermir un diagnostic clinique douteux ou hésitant, a-t-on tenté de découvrir d'autres anomalies de l'image (*pattern*) électrophorétique des protéines.

Cosgrove, pour un, estime que le rapport numérique existant entre les taux des globulines bêta

et des gamma est peut-être un indice plus fidèle de la sclérose en plaques ; car s'il y a augmentation très fréquente de celles-ci, il y aurait aussi diminution — relative et absolue — de celles-là.

Nous avons voulu vérifier cette hypothèse.

Combinant les valeurs des fractions  $\beta$  et tau (aussi nommées « bêta 2 »), on divise le chiffre obtenu par la valeur de  $\gamma$ , déterminant ainsi le rapport  $\beta/\gamma$ .

Chez 65 malades sur 97, soit dans 68 pour cent des cas, ce rapport s'avère égal ou inférieur à 1.

Ce chiffre a été choisi parce qu'il est inférieur à la moyenne calculée pour les sujets « normaux » (2,3) de plus de 2 fois l'écart standard (0,5).

Dans ces 97 sujets, la valeur moyenne du rapport  $\beta/\gamma$  est de 0,9 (avec un écart standard de 0,5).

Ce chiffre revêt une haute signification statistique, sa valeur  $t$  étant de 13,4 avec un  $P < 0,01$  ou  $99 > 1$ .

Un rapport  $\beta/\gamma$  abaissé ne se retrouve pas aussi fréquemment que l'élévation du taux des  $\gamma$  dans la sclérose en plaques mais constitue quand même un terme de référence utile.

En guise de conclusion rappelons avec un dernier tableau la fréquence des différentes anomalies susceptibles d'être trouvées dans le liquide céphalo-rachidien d'un malade atteint de sclérose en plaques.

TABLEAU V

Anomalies du liquide céphalo-rachidien dans la sclérose en plaques

ANOMALIES	FRÉQUENCE	POURCENTAGE
Lange +	15 sur 77	19,5
Protéines totales >40 mg %	21 sur 134	15,7
Nombre de leucocytes par mm <sup>3</sup> >5	63 sur 159	39,7
Taux de $\gamma$ globulines >14% . . . . .	70 sur 97	72,1
Pourcentage d'estérification du cholestérol > 60	3 sur 15	20,0
Rapport des globulines $\beta/\gamma \leq 1$	65 sur 97	68,0

Toutes ces valeurs sont compilées chez des malades personnellement examinés à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.

**Conclusion.** L'examen du liquide céphalo-rachidien est utile dans l'exploration d'un malade soupçonné de sclérose en plaques et, à toute fin pratique, obligatoire si, aux procédés traditionnels, on ajoute l'analyse des protéines par l'électrophorèse sur papier.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. BAUER, H., Cerebrospinal fluid. Report on a symposium, *World Neurol.*, 2 : 254-262, 1961.
2. BÉLANGER, C., et MARTIN, J., Études sur le liquide céphalo-rachidien par l'électrophorèse sur papier. 1. Méthode et valeurs normales, *Laval médical*, 26 : 622-632, 1958.
3. FIELD, E. J., et RIDLEY, A., Cerebrospinal fluid gamma globulin in multiple sclerosis. Observations on its nature, *Brit. Med. J.*, ii, 1053-1055 (Oct. 8), 1960.
4. FOSTER, J. B., et HORN, D. B., Multiple sclerosis and spinal fluid gamma globulin, *Brit. Med. J.*, i, 1527-1528 (June 2), 1962.
5. FREEDMAN, A., et MERRITT, H., The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis, *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 26 : 428-440, 1950.
6. HILL, N. C., GOLDSTEIN, N. P., MCKENSIE, B. F., MCGUCKIN, W. F., et SVIEN, H. J., Cerebrospinal fluid proteins, glycoproteins and lipoproteins in obstructive lesions of the central nervous system, *Brain*, 82 : 581-593, 1959.
7. IVERS, R. R., MCKENSIE, B. F., MCGUCKIN, W. F., et GOLDSTEIN, N. P., Spinal fluid gamma globulin in multiple sclerosis and other neurologic diseases. Electrophoretic patterns in 606 patients, *J.A.M.A.*, 176 : 515-519 (May 13), 1961.
8. LAFOND, R., MONNIER, P., et MINVIELLE, J., L'électrophorèse couplée des protides du liquide céphalo-rachidien et du sérum. Cent cinquante observations, *Revue Neurol.*, 95 : 69-73, 1956.
9. McMENEMEY, W. H., Immunity mechanisms in neurological disease, *Proc. roy. Soc. Med.*, 54 : 127-136 (fév.), 1961.
10. ROBOZ, E., HESS, W. C., et FORSTER, F. M., Quantitative determination of gamma globulin in cerebrospinal fluid. Its application in multiple sclerosis, *Neurology*, 3 : 410-416, 1953.
11. ROBOZ, E., HESS, W. C., FORSTER, F. M., et TEMPLE, D. M., Paper electrophoretic studies in multiple sclerosis, *Neurology*, 4 : 811, 1954.
12. SCHAPIRA, K., et PARK, D. C., Gamma globulin studies in multiple sclerosis and their application to the problem of diagnosis, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 24 : 121-124, 1961.
13. Van SANDE, M., KARCHER, D., et LOWENTHAL, A., Acquisitions nouvelles par l'étude électrophorétique des protéines du liquide céphalo-rachidien dans la sclérose en plaques, *Acta Neurol. et Psychiat. Belgica*, 59 : 762-771, 1959.
14. VOLK, B. W., SAIFER, A., RABINER, A. M., et ORESKES, I., Protein profile in multiple sclerosis, *A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat.*, 73 : 66, 1956.
15. YAHR, M. D., GOLDENSOHN, S. S., et KABAT, E. A., Further studies on the gamma globulin content of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis and other neurological diseases, *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 58 : 602, 1954.
16. ZIEGLER, D. K., et ROSS, G., Cerebrospinal fluid gamma globulin as a diagnostic test for multiple sclerosis. *Neurology*, 5 : 573-579, 1955.

## L'A B C DE LA PRATIQUE HISTOENZYMOLOGIQUE \*

(suite et fin)

Lucie ARVY, M.D., D.Sc.,

*maître de recherches, Laboratoire de physiologie du C.N.R.Z. à Jouy-en-Josas, France,*

*avec la collaboration de Gilbert RUCART, M.D., B.Sc.,*

*professeur agrégé,*

*et de Gérald RACINE, M.Sc.,*

*assistant au Département d'anatomie de l'université Laval*

### IV. LES GLUCIDASES

Ce sont les activités enzymatiques qui catalysent le métabolisme des glucides ; elles agissent toutes en milieu acide. L'histoenzymologiste en distingue deux grands groupes : des hydrolases et des transférases.

Les hydrolases, actives sur les esters des glucides, histochimiquement décelables sont la  $\beta$ -glucuronidase, l' $\alpha$ -glucosidase, la galactosidase, la glucosaminidase, les amylases. Les transférases actives sur les esters des glucides catalysent le transfert des groupements glucosyles ; elles sont à l'origine des grosses molécules des réserves hydro-carbonées. Deux d'entre elles commencent à être bien connues, ce sont les enzymes P et Q.

#### A. $\alpha$ - et $\beta$ -GLUCURONIDASES

##### a) GÉNÉRALITÉS :

Ces enzymes hydrolysent les glucuronides, en acide glucuronique et aglycone.

Une fixation par l'acétone les détruit rapidement ; les fixateurs formolés : formol-acide acétique, formol-acide trichloracétique, formol-hydrate chloral les conservent.

L'optimum de pH est acide et il existe plusieurs activités  $\beta$ -glucuronidasiques de pH optimal compris entre 3,4 et 5,2.

L'action des  $\beta$ -glucuronidasés ne s'exerce que sur les glucuronides porteurs d'un carboxyle en

C6. Elles sont spécifiques pour les  $\beta$ -D-glucopyranuronides.<sup>55</sup>

Elles sont inhibées électivement par la saccharo-1:4-lactone. Leur rôle physiologique est essentiel :

1° Elles jouent dans la digestion (chez les locustides, chez les mollusques, le suc digestif est riche en  $\beta$ -glucuronidase).

2° Elles interviennent dans le métabolisme des hormones surrénaliennes et génitales pour en régler l'équilibre (elles augmentent, par exemple chez le Rat hypophysectomisé, pour compenser, par hydrolyse des glucuroconjugués sanguins, l'hypofonctionnement corticosurrénalien provoqué par l'hypophysectomie).

3° Elles contribuent à la désintoxication de l'organisme (les glucuroconjugués augmentent, en particulier dans le foie, quand on surcharge un organisme en produits susceptibles de subir la glucuroconjugaison : acétate d'urane, chloroforme, phosphore, sels de mercure, phénol-quinone. Ce fait, connu depuis la fin du siècle dernier, est utilisé par les histoenzymologistes pour obtenir des glucuronides biosynthétisés qu'on recueille dans les urines, qu'il s'agisse de phénylglucuronide, de chlorophényl-glucuronide ou de glucuronide de 8-hydroxyquinoline.

4° Elles interviennent dans les proliférations cellulaires pathologiques et sont très augmentées chez les sujets cancéreux.

\* Cf. *Laval médical*, 33 : 708, (novembre) 1962.

55. LEVY et MARSH, *Biochem. J.*, 1952, 52 : 690.

Les sources les plus riches actuellement connues sont la glande préputiale du Rat et les sucs digestifs de *Locusta migratoria* et de *Helix pomatia*.

β) MISE EN ÉVIDENCE :

1. *Les techniques de Friedenwald et Becker :*

Les deux premières méthodes de mise en évidence de l'activité β-glucuronidasique sont dues à Friedenwald et Becker.<sup>56</sup> La première méthode mettait en œuvre un glucuronide d'un colorant azo insoluble dans l'eau. Le travail de l'enzyme libérait le 1-o-hydroxyphénylazo-2-naphtol qui précipitait ; mais d'une part l'hydrolyse du composé utilisé était très lente et, d'autre part, le colorant azo était très liposoluble et ne restait pas aux points où il était libéré du glucuronide.

La deuxième méthode mettait en œuvre un glucuronide de la 8-hydroxyquinoléine obtenue par biosynthèse, c'est-à-dire en faisant ingérer par des lapins de la 8-hydroxyquinoline mélangée à l'alimentation, pendant six jours ; les urines recueillies chaque jour étaient stockées à froid, quand leur quantité était suffisante on acidifiait l'urine et des cristaux de glucuronide précipitaient. Vous imaginez aisément combien la seule préparation d'un tel substrat était laborieuse. La révélation de l'activité enzymatique consistait à chélater la 8-hydroxyquinoléine libérée du glucuronide, par l'enzyme travaillant en milieu acétate à pH 5,2, à l'aide d'un sel de fer, en l'occurrence du sulfate de fer, et à transformer l'hydroxyquinoléine ferrique en bleu de Prusse, à l'aide de ferrocyanure de potassium. Cette technique a été améliorée à plusieurs reprises. La variante de Billett et McGee Russell (1955) est la meilleure ; elle a permis à ces auteurs de faire apparaître l'activité β-glucuronidasique de la glande médio-intestinale d'*Helix pomatia*, un des organes connus pour sa très forte activité β-glucuronidasique ; les biochimistes ne pouvaient nous donner davantage de précision quant à la localisation de la β-glucuronidase ; or, la glande est indiscutable-

ment constituée par cinq types cellulaires : A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, des cellules à calcaire et des cellules dites du système hémocœlique, plus ou moins séparées, ou réunies par un tissu conjonctif mince. L'activité β-glucuronidasique n'existe que dans les cellules du type A et B<sub>1</sub> ; dans les cellules A elle prédomine au pôle apical ; dans les cellules B<sub>1</sub>, elle est localisée électivement sur des granules incolores.<sup>57</sup> Cet exemple prouve de quel secours peut être la recherche histo-enzymologique pour le physiologiste et pour la compréhension du fonctionnement d'une glande.

2. *Technique de Billett et MacGee Russell :*

Elle consistait à dissoudre :

8-hydroxyquinoléine.....	14,5 mg
Glucuronide de 8-hydroxyquinoléine...	37,5 mg
Tampon acétate à 0,01M pH 5,2....	20 cm <sup>3</sup>

et à faire incuber pendant vingt minutes des coupes de 20 μ d'épaisseur, de glande médio-intestinale, fixée par le formol salé froid, pendant 3 heures, et lavées dans l'eau salée à 9%<sub>00</sub> glacée, afin d'éliminer toute trace de formol. L'incubation durait des heures ; Billett et McGee Russell prélevaient, chaque heure, une coupe, la montaient dans l'eau, entre lame et lamelle, et recherchaient le dépôt optimal de cristaux ; quand ils avaient obtenu de nombreux corps, irrégulièrement ronds, de 1 à 3 μ de diamètre, brun-noir, anisotropes, envacuolés, ils rinçaient les coupes, les lavaient avec un tampon oxalaté, pendant une heure, afin d'éliminer la coloration brune du fond de la préparation. Ils obtenaient alors des préparations admirables.

3. *Technique de Seligman et coll. :*<sup>58</sup>

Une des meilleures techniques actuelles comporte les temps suivants :

- fixer par le formol neutre et froid ;
- laver à l'eau courante dix minutes ;
- couper à 20 μ ;

57. BILLETT et McGEE RUSSELL, 1955, *Quart. J. micr. Sci.*, 96 : 35.

58. *J. H. C.*, 1954, 2 : 269.

56. 1948, *J. Coll. Comp. Physiol.*, 31 : 303.

— mettre en incubation 2 à 4 heures, à 37°C., dans :

6-bromo-2-naphtyle $\beta$ -D-glucopyruronoside .....	20 mg
Méthanol absolu .....	5 cm <sup>3</sup>
Tampon citrate-phosphate pH 4,95 .....	20 cm <sup>3</sup>
AD .....	75 cm <sup>3</sup>

— rincer à l'eau courante une minute ;  
— plonger les coupes dans une solution préparée extemporainement de :

O-dianisidine 1 mg/cm <sup>3</sup> .....	50 mg
Tampon de Sørensen 0,02M, pH 7,5, à 4°C., pendant 2 minutes .....	50 cm <sup>3</sup>

— laver à l'eau froide ;  
— rincer à l'eau acétifiée à 0,1 pour cent.

Le tampon du bain est obtenu en mélangeant :

Phosphate disodique 0,2M .....	} ^ aa
Acide citrique 0,1M .....	

Les localisations  $\beta$ -glucuronidasiques obtenues ainsi sont les mêmes que celles obtenues avec la technique de Friedenwald et Becker (1948) ; elles sont très différentes de celles obtenues avec le 6-bromo-2-naphtyle phosphate ou le 6-benzoyl-2-naphtyle phosphate.

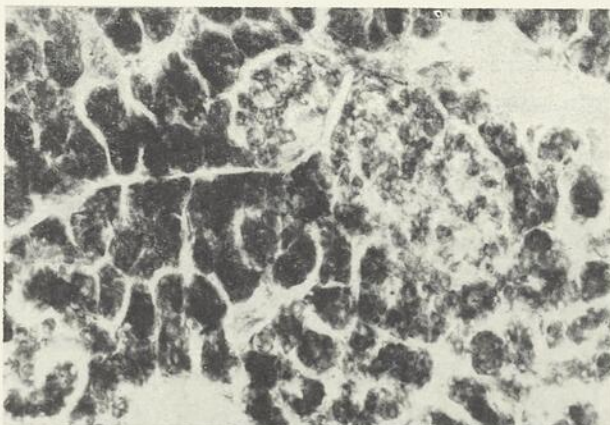


Figure 18.— Activité  $\beta$ -glucuronidasique dans le pancréas du Cerf de Virginie. (Technique de Rutenburg.)

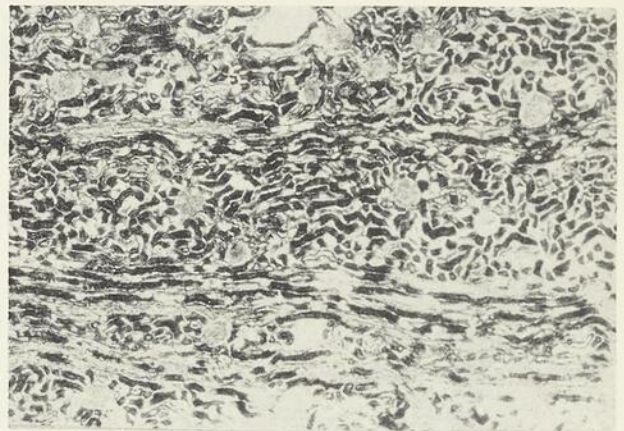


Figure 19.— Activité  $\beta$ -glucuronidasique dans le rein du Cerf de Virginie. (Technique de Rutenburg.)

La technique donne des résultats en tous points satisfaisants : les préparations sont belles et les organes histochimiquement les plus riches sont également ceux qui sont les plus riches sur homogénéisats.

En pratique, je ne lave pas les pièces fixées par le formol ; je lave seulement les coupes avant de les mettre en incubation. J'ai, en effet, l'habitude d'étudier simultanément le plus grand nombre possible de tissus, de sorte que la durée de la confection des coupes est assez longue, entre 30 et 60 minutes. Ce procédé, qui a l'avantage de fournir de nombreux points de comparaison, pourrait être désavantageux si j'éliminais d'abord toute trace de formol ; il a au contraire l'avantage d'assurer une fixation très douce des coupes, de sorte que la diffusion durant l'incubation (2 à 4 heures, à 37°C.) est réduite.

Récemment, Pugh et Walker<sup>59</sup> ont proposé de mettre en œuvre un dérivé AS-naphtolique obtenu en couplant la 2', 5'-diméthoxy-4'-chloroanilide de l'acide 2-naphtol-3-carboxylique avec l'acéto-bromométhylglucuronate. Les coupes sont mises en incubation avec le glucuronide obtenu et avec de l'O-amino-azotoluène diazoté, en tampon citrate-phosphate à pH 4,6.

Avec ce nouveau protocole une incubation de deux minutes suffit pour révéler l'activité  $\beta$ -glucuronidasique de l'épithélium de la glande préputiale du Rat.

59. *J. H. C.*, 1961, 9 : 105.

B. GLUCOSIDASES

Les glucosidases hydrolysent les glucosides. L'étude des glandes annexes collatérales du tractus génital des *blattidæ* fournit un bel exemple de localisation élective d'activité glucosidasique. Ces glandes sont au nombre de deux, une droite, incolore, translucide dont le produit de sécrétion est riche en  $\beta$ -glucosidase et une gauche, blanchâtre, sébifique, calcogène, qui élabore un glucoside que l'analyse spectrographique dans l'U.V. a révélé être l'acide 3-hydroxy-4-( $\beta$ -D-glucopyranosido)-benzoïque.<sup>60</sup> Ce dernier, clivé par la  $\beta$ -glucosidase synthétisée par la glande droite, et libéré de l'acide protocatéchuique qui, au contact de la polyphénoloxydase synthétisée dans un des segments de la glande gauche, donne une quinone, qui tanne les protéines des sécrétions des glandes collatérales, pour donner la sclérotine qui constitue l'oothèque si particulier des *blattidæ*.

Les histoenzymologistes la révèlent à l'aide de la technique de Rutenburg et coll.<sup>61</sup>

Ces auteurs conseillent de mettre en incubation des coupes à la congélation de tissus fixés par le formol neutre à 10 pour cent, à 4°C., 12 heures au plus, pendant 1 à 2 heures, à 37°C., dans

6-bromo-2-naphtyle- $\alpha$ D-glucopyranoside . . . . .	10 mg
Éthanol . . . . .	10 cm <sup>3</sup>
Tampon phosphate 0,025M, de pH 6,5 . . . . .	90 cm <sup>3</sup>

Après incubation, les coupes sont rapidement lavées à l'eau glacée et traitées par une solution de:

Diorthoanisidine . . . . .	50 mg
Tampon phosphate, de pH 7,5 . . . . .	50 cm <sup>3</sup>

pendant deux minutes lavées à l'eau et montées.

L'intestin grêle et le rein du rat sont riches en  $\beta$ -glucosidase histochimiquement décelable.

60. BRUNET et KENT, *Proc. Roy. Soc. London*, 1955, **144** : 259, et *Nature*, **175** : 819.

61. *J. H. C.*, 1958, **6** : 396.

Une recherche qui aurait des chances d'être fructueuse pourrait être celle qui localiserait méthodiquement les glucidases = glucosidases, galactosidases, glucosaminidases . . . , etc. . . . , dans les gonades et leurs glandes annexes, étant donné l'importance du métabolisme des glucides, des glucosamines et des glucuronides révélée par les biochimistes.<sup>62</sup>

C. GALACTOSIDASES

Ce sont les enzymes qui hydrolysent les  $\beta$ -D-galactosides, les  $\alpha$ -L-arabinosides, le lactose et les heptoses qui ont la configuration du  $\beta$ -D-galactose ; elles hydrolysent également très vite le 6-bromo-2-naphtyle- $\beta$ -D-galactopyranoside. Il suffit de mettre les coupes au contact de cet oside à pH 5, pour que du 6-bromo-naphtol insoluble soit libéré aux points des coupes pourvues d'activité galactosidasique ; il ne reste plus qu'à le révéler à l'aide d'un azoïque. L'activité varie énormément avec les organes et pour un organe donné avec les espèces : quand elle est de 18 dans le foie du rat, elle est de 17 dans la rate et de 2 dans son poumon ; quand elle est de 18 dans le foie du rat, elle est de 12 dans le foie du cobaye, de 6 dans le foie de la souris et de 4 dans le foie de l'homme. Dans le foie du rat, elle est à prévalence centrolobulaire. La galactonolactone l'inhibe électivement. On la décèle, mettant en œuvre le  $\beta$ -D-galactopyranoside du 6-bromo-2-naphtol.<sup>63</sup>

Ces auteurs mettent en incubation, pendant 2 à 4 heures, à 27°C., des coupes à la congélation de tissus fixés par le formol à 10 pour cent neutre et froid, dans :

6-bromo-2-naphtyle $\beta$ -D-galactopyranoside . . . . .	100 mg
Méthanol absolu . . . . .	15 cm <sup>3</sup>
Eau distillée chauffée à 70°C. . . . .	200 cm <sup>3</sup>
Tampon citrate-phosphate pH 4,95 . . . . .	85 cm <sup>3</sup>
AD . . . . .	100 cm <sup>3</sup>

62. MANN, in *Reproduction in domestic animals*, de COLE et CUPPS, 1959, pp. 51-73.

63. RUTENBURG et coll., *J.H.C.*, 1958, **6** : 122.

Le tampon est obtenu en mélangeant :

Phosphate disodique 0,2M . . . . .	} ^ aa
Acide citrique 0,1M . . . . .	

Après incubation, les coupes sont lavées rapidement à l'eau froide et le 6-bromo-2-naphtol libéré par l'activité galactosidique est couplé avec de la diorthoanisidine tétrazotée en solution à 1 mg/cm<sup>3</sup>, dans un tampon bicarbonaté de pH 7,8, froid.

Après couplage, les coupes sont lavées et montées.

Les localisations obtenues sont très différentes de celles de la  $\beta$ -D-glucuronidase, de la  $\beta$ -D-glucosidase, de la phosphomonoestérase acide ou de la phénolsulfate. Chez le rat, les organes les plus riches sont le rein, le foie, le système génital, l'estomac, les leucocytes polynucléaires. La portion séreuse de la glande sous-maxillaire du rat est riche en  $\beta$ -D-galactosidase mais les cellules muqueuses sont extrêmement pauvres sauf leur base qui apparaît bleu foncé (Rutenburg et coll.). Les canaux excréteurs ont une activité certaine, à la base des cellules épithéliales et les capillaires sont apparents grâce à la forte activité des leucocytes qui apparaissent en bleu foncé. Les muscles, la couche malpighienne de la peau, la muqueuse de l'estomac du rat sont riches en galactosidase ; la glande parathyroïde du rat est très riche — les acini pancréatiques et leurs canaux excréteurs sont pauvres ; le tissu langerhansien est dépourvu de galactosidase histochimiquement décelable. Les cellules des épithélia épидидymaires et déférentiels sont très riches de même que l'épithélium des glandes myométriales chez la Ratte. Tout le cortex rénal hydrolyse fortement le 6-bromo-2-naphtol — galactopyranoside, les glomérules apparaissent en négatif, les anses de Henle sont très actives, les tubes collecteurs très peu actifs ; à leur niveau l'activité est localisée au pôle apical de l'épithélium.

#### D. GLUCOSAMINIDASE

La glucosaminidase est l'enzyme qui hydrolyse les oligosaccharides dérivés de l'acide hyaluronique

et du sulfate de chondroïtine ; l'activité glucosaminidase complète les actions de l'héparinase, de l'hyaluronidase, etc. A pH 4,5 la glucosaminidase peut cliver, par exemple, l' $\alpha$ -naphtyl-N-acétyl  $\beta$ -D-glucosaminide ; il suffit de capter l' $\alpha$ -naphtol par le *garnet* GBC pour avoir réalisé la technique de Pugh et Walker 1958.<sup>64</sup>

L'inhibiteur spécifique est l'N-acétylgalactosaminolactone.

#### Technique de Pugh et Walker : 65

Mettre en incubation des coupes à la congélation de tissus fixés par le formol à 10 pour cent neutre et froid (12 heures environ), pendant 20 à 60 minutes dans :

— Solution aqueuse saturée d' $\alpha$ -naphtyl- le-acétyl $\beta$ -glucosamine (1 mg/cm <sup>3</sup> ) . . . . .	50 cm <sup>3</sup>
— Tampon citrate-phosphate, pH 4,6 . . . . .	5 cm <sup>3</sup>
— <i>Fast garnet</i> GBC (15 mg/1cm <sup>3</sup> ) . . . . .	5 cm <sup>3</sup>

laver à l'eau glacée, puis monter

— tampon { acide citrique, 0,1M . . . . . Na <sup>2</sup> H PO <sup>4</sup> . 12 H <sub>2</sub> O, 0,2M	10,6 cm <sup>3</sup> 9,35 cm <sup>3</sup>
--	--

En 1961, Pugh et Walker <sup>66</sup> substituent à leur solution de 1-naphtyl-N-acétyl- $\beta$ -glucosaminide un dérivé de naphtol-AS, obtenu en couplant en milieu aqueux alcalin et acétonique l'anilide : 2' 5' diméthoxy-4'-chloroanilide de l'acide 2-naphtol-3-carboxylique avec l'acétochloroglucosamine.

Les labrocytes, les chondrocytes sont riches en  $\beta$ -glucosaminidase.

Les spermatozoïdes de bœuf sont riches en  $\beta$ -N-acétylglucosaminidase et le liquide séminal est environ 4 fois plus riche (1 600 000 U/100 cm<sup>3</sup>) ; <sup>67</sup> il serait important de connaître la part de chacun des segments sécréteurs annexes du tractus génital : épидидyme, ampoules déférentielles, vésicules séminales, prostate, glandes bulbo-urétrales.

64. *Proc. IV<sup>e</sup> Cong. internat. Biochimie*, Vienne, 4 : 55.

65. *J. H. C.*, 1958.

66. *J. H. C.*, 9 : 105.

67. MANN, in COLE et CUPPS, *Acad. Press*, édit. 1959, p. 66.

les . . . , etc. . . . , dans la sécrétion de cette acétyl-glucosaminidase extraordinairement active.

E. PHOSPHORYLASE OU ENZYME « P »

C'est l'enzyme qui catalyse la réaction réversible.

Glycogène + phosphate inorganique  $\rightleftharpoons$  glucose-1-phosphate.

La phosphorylase catalyse seulement les liaisons 1-4 entre les molécules de glucose et forme des chaînes glucidiques linéaires. Elle a été découverte par Yun et Son ; ces chercheurs ont pu suivre, sur des coupes à frais de végétaux, la formation d'amidon à partir de glucose-1-phosphate. Takeuchi et Kuriaki<sup>68</sup> ont appliqué la technique de Yun et Son à la recherche d'enzymes phosphorylants dans les tissus animaux. Le polysaccharide synthétisé au niveau des coupes histologiques est révélé par l'iode, par l'acide périodique-Schiff, par le carmin de Best.

Takeuchi et Kuriaki ont noté que le foie des lapins à jeun a une activité phosphorylasique diminuée par rapport à celui des lapins alimentés ; au contraire, les lapins rendus diabétiques par l'alloxane, ont une plus forte activité phosphorylasique hépatique que les lapins normaux.

L'identité de l'activité phosphorylasique peut être assurée à l'aide de la phloridzine, qui l'inhibe.

L'acide adénylique du muscle et l'insuline activent la phosphorylase.

1. Technique de Takeuchi et Kuriaki :

Elle consiste à mettre en incubation à 37°C. des coupes à la congélation de tissus fixés par le formol à 10 pour cent neutre et froid, pendant peu de temps, à 37°C., dans un mélange effectué dans l'ordre suivant :

AD . . . . .	60 cm <sup>3</sup>
Insuline (20 U.I./cm <sup>3</sup> ) . . . . .	80 unités
Tampon acétate 0,1 (ou 0,5M) pH 5,6 à 6 . . . . .	50 cm <sup>3</sup>
Acide adénosine-5-phosphorique . . . . .	40 mg
Glucose-1-phosphate de potassium . . . . .	200 mg
Glycogène . . . . .	20 mg

68. J. H. C., 1955, 3 : 153.

(9)

L'incubation dure de une à trois heures. À la sortie du bain d'incubation les coupes sont immergées dans la solution iodée de Gram :

K	1g . . . . .	} diluée dix fois
KI	2g . . . . .	
AD	300 cm <sup>3</sup> . . . . .	

Les préparations obtenues sont comparées avec deux types de préparations, les unes étant obtenues suivant le même protocole, mais avec un bain d'incubation dépourvu de glucose-1-phosphate, les autres n'ayant pas subi d'incubation, révélant le glycogène préexistant ; ce dernier disparaît, en général, pendant l'incubation.

2. Technique de Friede :

Friede a modifié la technique en la simplifiant ; il travaille à pH 7 et utilise un bain contenant :

Glycose-1-phosphate . . . . .	6%
Glycogène . . . . .	0,1%
ATP . . . . .	1%
Acide monoiodoacétique . . . . .	0,25%

Le monoiodacétate améliore la réaction en bloquant l'hydrolyse du glucose-1-phosphate ; la technique est décrite dans J.H.C., 1959, 7 : 34.

L'activité phosphorylasique, la plus forte histochimiquement décelable, est celle du muscle.

MacPherson et Pearse,<sup>69</sup> Pearse et MacPherson<sup>70</sup> ont rapporté que les tubes collecteurs et les

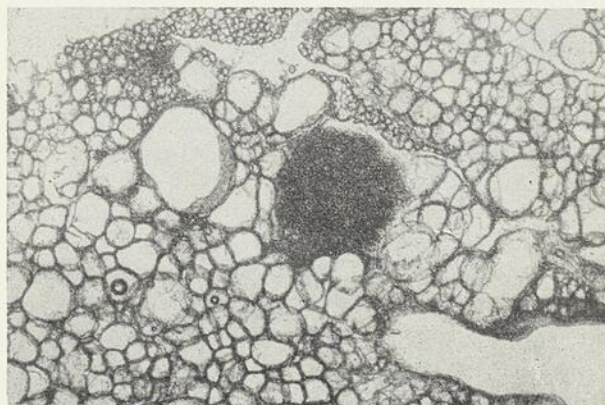


Figure 20.— Activité phosphorylasique dans la parathyroïde interne du Lapin. (Technique de Takeushi.)

69. Brit. med. Bull., 1957, 213 : 237.

70. J. Path. Bact., 1958, 75 : 69.

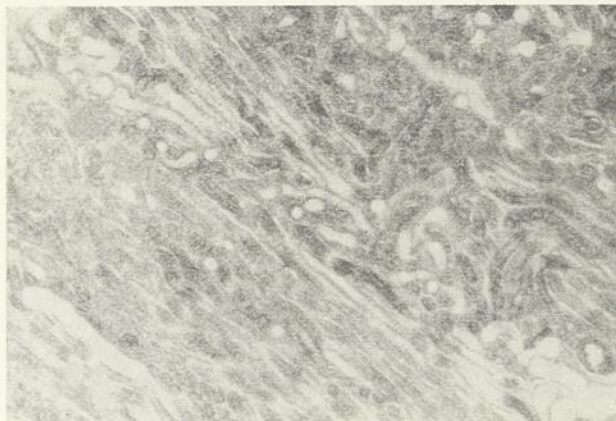


Figure 21.— Activité phosphorylasique dans le rein de chien. (Technique de Takeushi.)

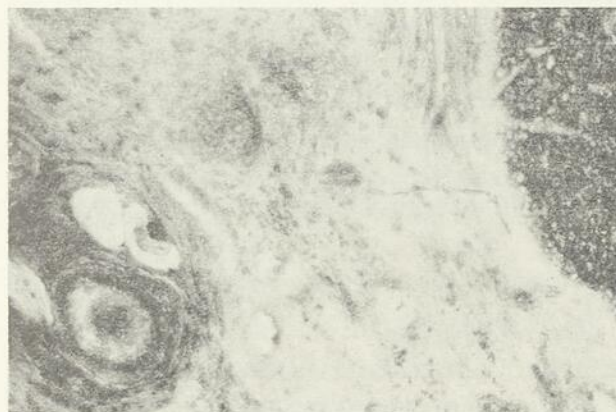


Figure 22.— Activité phosphorylasique dans l'ovaire de chienne, plus marquée dans le corps jaune (à droite). (Technique de Takeushi.)

tubes contournés distaux du rein du rat ont une activité phosphorylasique. Ellis et Montagna <sup>71</sup> ont étudié l'activité phosphorylasique de la peau. Friede <sup>72</sup> a étudié sa répartition dans le cerveau du cobaye. Bo <sup>73</sup> a rapporté que des variations cycliques de l'activité phosphorylasique surviennent dans le tractus génital des Rattes, comme chez les Rattes ovariectomisées et traitées par les oestrogènes et par la progestérone.

#### F. TRANSGLUCOSIDASE OU ENZYME « Q » (*amylo-1,4* $\rightleftharpoons$ *1,6* *transglucosidase*)

C'est l'activité enzymatique <sup>74</sup> qui intervient quand une chaîne glucidique atteint une certaine longueur critique, du fait de l'action de la phos-

phorylase. Le glucose marqué à l'aide de <sup>14</sup>C a permis d'observer que plusieurs tissus animaux, le foie en particulier, ont la propriété de ramifier les chaînes glucidiques ; un glycogène qui compte moins de 6 unités de glucose ne peut être ramifié, mais un glycogène qui compte entre 11 unités et 21 unité de glucose l'est instantanément <sup>74</sup> grâce à son amylo-1,4  $\rightleftharpoons$  transglucosidase.

Elle est inhibée très fortement par l'alcool à 20 pour cent et radicalement par le chlorure mercurique à 10<sup>-4</sup> M ; ces deux substances n'ayant qu'une faible action sur l'activité phosphorylasique.

Au niveau des tissus, du muscle et du foie en particulier, phosphorylase et amylo-1,4  $\rightleftharpoons$  transglucosidase jouent de concert et la part de l'une et de l'autre activité enzymatique paraît difficile à définir ; cependant, à la suite des chercheurs japonais, il suffit de ne pas perdre de vue que :

1° à pH 5,7 à 6, des polysaccharides de type amylose peuvent être synthétisés à partir de glucose-1-phosphate par des coupes histologiques pourvues d'activité phosphorylasique P, si on prend soin d'inhiber l'enzyme Q, à l'aide d'alcool par exemple, et que :

2° des polysaccharides ramifiés peuvent être synthétisés au niveau des coupes histologiques, quand on les met au contact de glucose-1-phosphate, si ces dernières ont à la fois une activité transglucosidasique.

La comparaison des deux types de réactions obtenues, l'une par la technique de Takeuchi et Kuriaki que vous connaissez, l'autre par la même technique mais avec un bain d'incubation contenant soit 20% d'alcool éthylique soit 10<sup>-4</sup> M de Mg Cl<sup>2</sup> inhibiteur de l'enzyme Q, permet de définir l'activité amylo-1,4  $\rightleftharpoons$  transglucosidasique.

Par ce biais, Takeuchi <sup>75</sup> estime que les cellules de Remak ont chez le lapin une forte activité enzymatique Q. L'activité est en général uniformément répartie dans tout le lobule hépatique ;

71. J. H. C., 1958, 6 : 201.

72. J. H. C., 1959, 7 : 34.

73. J. H. C., 1959, 7 : 403.

74. LARNER. 1953, J. *biol. Chem.*, 202 : 491.

75. J. H. C., 1958, 6 : 208.

parfois elle prédomine dans la zone centrolobulaire.

V. OXYDASES ET DÉSHYDROGÉNASES

Parmi toutes les activités oxydasiques et déshydrogénasiques connues des histoenzymologistes, quelques techniques de détection mises au point récemment surclassent de beaucoup les techniques antérieures ; telles sont les techniques d'étude des cytochromoxydases et les techniques de détection de la stéroïdo-3 β ol-déshydrogénase.<sup>76</sup>

A. STÉROÏDO-β OL-DÉSHYDROGÉNASE

L'étude de cette activité enzymatique est particulièrement passionnante ; avec elle, en effet, l'histoenzymologiste affronte le domaine de la synthèse des hormones stéroïdes.

Dès que le noyau cholestérol est synthétisé puis converti en pregnénolone, ou en déhydroépiandrostérone, le groupement 3 β-hydroxy peut être oxydé par la stéroïdo-3 β ol-déshydrogénase, comme l'ont montré Samuels et coll. dès 1950.<sup>77</sup> Le nucléotide de diphosphopyridine sert de coenzyme, un sel de tétrazolium sert d'accepteur d'hydrogène et donne par réduction un formazan de couleur vive. Les 17- β-hydroxystéroïdes peuvent également être oxydés par la stéroïdo-3 β ol-déshydrogénase.<sup>78</sup> Ces déshydrogénases abondent dans le tissu lutéinique, l'ovaire dans l'interstitielle testiculaire, dans la surrénale, dans le placenta.<sup>79</sup>

Nous possédons actuellement deux techniques de détection, sinon tout à fait satisfaisantes, au moins valables pour la recherche.

1° *Technique de Wattenberg* : <sup>80</sup>

Elle consiste à mettre en incubation à 38°C. des coupes de tissus frais, faites au cryostat et lavées au liquide de Krebs dans un bain :

Δ <sup>5</sup> androstène-3 β ol-17one, (= déhydroépiandrostérone) en solution 10m M dans acétone . . . . . A.D.	5 cm <sup>3</sup>
DPN (1,3mM en solution de Krebs var).	75 cm <sup>3</sup>
Nicotinamide (40 mM dans AD) . . . . .	10 cm <sup>3</sup>
Chlorure de néotétrazolium (6 mg/cm <sup>3</sup> AD) . . . . .	10 cm <sup>3</sup>

L'incubation terminée, les coupes sont lavées au liquide de Krebs, fixées 10 minutes par le formol à 10 pour cent neutre et montées :

Le liquide de lavage est ainsi constitué :

NaCl 0,21M . . . . .	1 000 cm <sup>3</sup>
KCl 0,21M . . . . .	40 cm <sup>3</sup>
Mg SO <sub>4</sub> 7H <sub>2</sub> O 0,21M . . . . .	10 cm <sup>3</sup>
Tampon de Sørensen 0,12M . . . . .	360 cm <sup>3</sup>

2° *Technique de Levy-Deane et Rubin* : <sup>81</sup>

Déhydroépiandrostérone . . . . .	4 mg
Propylène glycol . . . . .	10 cm <sup>3</sup>
Nitro BT (1 mg/cm <sup>3</sup> ) . . . . .	20 cm <sup>3</sup>
Nicotinamide (1,6 mg/cm <sup>3</sup> ) . . . . .	14 cm <sup>3</sup>
DPN (3mg/cm <sup>3</sup> ) . . . . .	16 cm <sup>3</sup>
Tampon de Sørensen 0,05 M, pH 7,4 . . . . .	80 cm <sup>3</sup>

Le cortex surrénal du rat est plus riche en stéroïdo-3 β ol-déshydrogénase que celui de la souris, du cobaye ou du hamster, le tissu ovarien

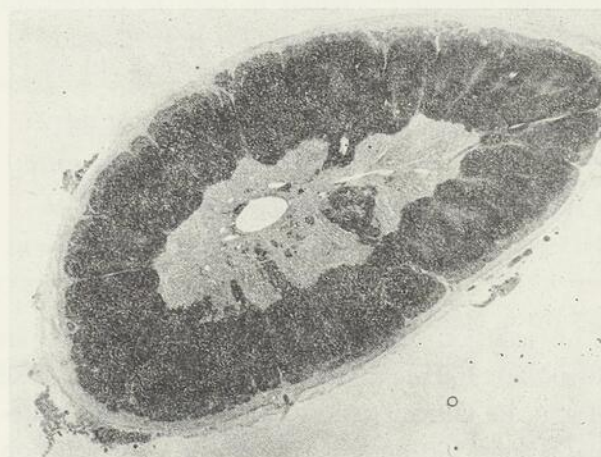


Figure 25.— Activité stéroïde-3 β ol-déshydrogénasique dans la surrénale de Génisse. (Technique de Levy & Deane.)

76. WATTENBERG, J. H. C., 1958, 6 : 225 ; LEVY et coll., J. H. C., 1959, 7 : 320.

77. Science, 113 : 490.

78. RUBIN et coll., Endoc., 1959, 61 : 601, et 1961, 60 : 616.

79. LOBEL et coll., Amer. J. Obst. Gynecol., 1962, 83 : 295, et Endoc., 1962, 70 : 407.

80. J. H. C., 1958, 6 : 225.

81. 1959 : Endoc., 65 : 934.

de la Ratte est également plus riche que celui des autres espèces. Chez le Cobaye les cellules testiculaires de Leydig sont particulièrement actives. En général, chez les petits rongeurs de laboratoire les richesses relatives peuvent être schématisées de la manière suivante : tissu interstitiel ovarien les corps jaunes mûrs > cortex surrénal > les cellules de Leydig et les cellules de la thèque interne.

#### B. CYTOCHROMOXYDASE

C'est l'enzyme qui catalyse l'oxydation des cytochrome *c* réduit aux dépens de l'oxygène de l'air, les cytochromoxydases purifiées ont le même spectre que les cytochromes *a* et *a*<sub>3</sub> de Keilin et Hartree.

La fixation par le formol ou par l'alcool détruit la cytochromoxydase, il faut travailler sur tissus frais ou sur coupes au cryostat. L'identité de l'activité enzymatique est assurée à l'aide de KCN (10<sup>-3</sup> M) ou de Na<sup>2</sup>S. La cytochromoxydase est activée et stabilisée par l'Emasol 4130 = détergent synthétique, non-anionique (=mono-oléate de polyoxyéthylène-sorbitan).<sup>82</sup>

La technique d'étude de cette activité enzymatique se limitait depuis 1885 dans la recherche d'une activité capable d'oxyder le mélange nadi = mélange constitué d'*α*-naphtol et de paraphénylène diamine à parties égales. Cette technique est toujours utilisée ; Nachlas et coll. la pratiquent en plongeant leurs coupes dans le mélange :

Tampon phosphate 0,1M pH 7,4 . . . . .	2 cm <sup>3</sup>
<i>α</i> -naphtol (0,5 mg/cm <sup>3</sup> ), dans AD alcoolisée . . . . .	5 cm <sup>3</sup>
N,N-diméthyl p-phénylène diamine . . . . .	3,5 cm <sup>3</sup>
AD . . . . .	4,5 cm <sup>3</sup>

La solution stock d'*α*-naphtol est obtenue en dissolvant 100 mg d'*α*-naphtol dans 2 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu, en laissant reposer et en décantant lentement dans 198 cm<sup>3</sup> d'AD chaude. La solution stock est conservée au frais. Crawford et Nachlas ont récemment appliqué la réaction nadi

à des évaluations de l'activité cytochromoxydasique.<sup>83</sup>

Schneider et Pearson<sup>84</sup> ont obtenu de belles préparations par la réaction nadi appliquée à la glande sous-maxillaire du Rat.

Cependant, Nachlas et coll.,<sup>85</sup> Burstone<sup>86</sup> ont décrit des techniques beaucoup plus satisfaisantes.

#### 1. Milieu d'incubation de Nachlas et coll. (1958) :

1. Tampon phosphate 0,1M de pH 7,4 . . . . .	3 cm <sup>3</sup>
2. <i>α</i> -naphtol (1 mg/cm <sup>3</sup> ) . . . . .	4 cm <sup>3</sup>
3. 4-amino-1-N, N-diméthylanphtylamine (2mg/cm <sup>3</sup> ) . . . . .	4 cm <sup>3</sup>
4. Cytochrome C (5 mg/cm <sup>3</sup> ) . . . . .	3 cm <sup>3</sup>
5. Catalase (30g/cm <sup>3</sup> ) . . . . .	1 cm <sup>3</sup>

1, 2, 4 et 5 sont d'abord mélangés et juste avant l'immersion des coupes, 3 est ajouté au mélange. L'incubation dure de 10 à 30 minutes. Après l'incubation les coupes sont lavées rapidement dans l'eau salée à 9‰ et montées.

En présence de cytochromoxydase 2 et 3 donnent un indonaphtol pourpre très stable.

Quand les tissus sont très riches, tels le cœur, l'estomac, le cerveau, le cytochrome n'est pas nécessaire ; il suffit de prolonger la réaction de 5 à 10 minutes pour que la coloration soit aussi intense.

La catalase détruit électivement la peroxydase et ne laisse persister que la G-nadi-oxydase ou activité cytochromoxydasique.

#### 2. Technique de Burstone (1939-1960) :

Cet auteur a utilisé de nombreux naphtols et de nombreuses amines nouveaux ; il a également montré que des composés non naphtoliques, porteurs de groupements méthylène, tels les pyrazalones pouvaient être utiles pour l'étude de l'activité cytochromoxydasique. Les produits finaux des réactions de détection sont des indoanilines, des azométhines, des indamines-azines liposolubles ; ils peuvent être complexés avec des métaux lourds, si on veut obtenir des préparations permanentes.

83. *J. H. C.*, 1958, 6 : 438.

84. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1960, 85 : 201.

85. *J. H. C.*, 1958, 6 : 445.

86. *J. H. C.*, 1959, 7 : 112 ; 1960, 8 : 63 et 1961, 9 : 59.

82. YONETANI, *J. Biol. Chem.*, 1961, 236 : 1580.

Chaque réactif, naphtholique ou méthylénique, est dissous dans l'alcool éthylique (10mg/cm<sup>3</sup>), additionné de tampon tris 0.2M, pH 7,2 à 8,2 et d'eau (aa25cm<sup>3</sup>) et de N,N, -diméthyl *p*-phénylènediamine (10mg) ; quelques cm<sup>3</sup> d'une solution de ferricyanure de potassium à 5 pour cent sont ajoutés à l'ensemble. Tel est le bain de Burstone 1959.<sup>87</sup>

Le tampon tris est obtenu en mélangeant :

Tris .....	24 g <sup>2</sup>
HCl N .....	170 cm <sup>3</sup>
Eau q.s.p. ....	1 000 cm <sup>3</sup>

La réaction est virée dans une solution d'acétate de cobalt à 10 pour cent, dans le formol à 10 pour cent, tamponnée :

Co (C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> · 4H <sub>2</sub> O .....	10 g
Formol à 10% .....	100 cm <sup>3</sup>
Tampon acétate 0,2 M pH 5,2 .....	5 cm <sup>3</sup>

Les coupes séjournent une heure dans ce mélange ; puis elles sont lavées à l'eau courante pendant 5 à 10 minutes.

La spécificité de la réaction est contrôlée avec Na<sub>2</sub>S ou avec KCN à 10<sup>-3</sup>M.

En 1961, Burstone<sup>88</sup> a décrit des réactions encore plus sensibles que les précédentes, mettant en œuvre la 8-hydroxy-1,4 naphthoquinone et la 8-amino-1, 2, 3, 4-tétrahydroquinoline ; cette dernière est recommandée pour les tissus relativement pauvres en cytochromoxydase. Les coupes de tissus frais, sont mises en incubation pendant 15 à 180 minutes, dans :

<i>p</i> -aminodiphénylamine .....	10 à 15 mg
8-amino-1,2,3,4-tétrahydroquinoline ..	10 à 15 mg
Alcool éthylique .....	1 goutte
Tampon tris 0,2M pH 7,4 .....	25 cm <sup>3</sup>
AD .....	25 cm <sup>3</sup>
Filtrer et ajouter:	
Cytochrome C .....	10 à 20 mg

87. J. H. C., 7 : 112.

88. J. H. C., 9 : 59.

— transférées et laissées une heure, dans :

Acétate de cobalt .....	10 g
Formol .....	10 cm <sup>3</sup>
AD .....	90 cm <sup>3</sup>

— les coupes lavées, peuvent être :

1° montées à la glycérine-gélatinée ;

2° déshydratées, et :

a) montées dans une solution d'acétate de polynivyl à 25 pour cent ;

b) montées dans le *permount*.

Parmi les recherches récentes, les plus significatives, qui ont été faites sur les enzymes catalyseurs d'oxydation, je dois vous signaler celles de Tremblay et Cartier,<sup>89</sup> mettant en évidence en particulier une activité cytochromoxydasique extrêmement forte dans les cellules oxyphiles de la parathyroïde de l'Homme.

## VI. LES NUCLÉASES

Ce sont les enzymes qui clivent les nucléines.

Elles sont connues depuis la fin du siècle dernier et Kunitz<sup>90</sup> a isolé, à partir du pancréas de bœuf, la première ribonucléase cristallisée ; elle est utilisée par les histochimistes pour l'identification des ribonucléines depuis que Brachet<sup>91</sup> en a montré la possibilité.

Les ribo- et désoxyribonucléases clivent les molécules des ribo- et des désoxyribonucléines en libérant des nucléotides.

Les histoenzymologistes distinguent deux activités enzymatiques :

— une désoxyribonucléasique I, dont le pH optimal est compris entre 7 et 8 et qui est activée par Mg<sup>++</sup> ;

— une désoxyribonucléase II, dont le pH optimal varie entre 4,5 et 6 et qui n'est pas activée par Mg<sup>++</sup>.

Nous possédons actuellement deux techniques d'étude de ces activités enzymatiques. La pre-

89. *Endoc.*, 1961, 69 : 658.

90. *J. Gen. Physiol.*, 1940, 24 : 15.

91. *C.R. Soc. Biol.*, 1940, 133 : 88 et 90.

mière en date est tout à fait originale, c'est celle de Daoust ; la plus récente est dérivée de la technique de Gomori au plomb-sulfure d'ammonium, c'est celle de Aronson et coll.

### 1. Technique de Daoust <sup>92</sup>

Cet auteur prépare des lames recouvertes d'une mince couche de gélatine chargée d'acide désoxyribonucléique, fixe la gélatine par le formol, élimine le formol par lavage et monte sur les lames des coupes à frais, au cryostat, de divers tissus. L'ensemble est laissé à lui-même en chambre humide à 20°C. Lorsque la réaction est terminée, les coupes, d'une part, les lames gélatinées, d'autre part, sont colorées ; chacune des lacunes présentées par le film de gélatine témoigne d'une activité désoxyribonucléasique, que la coloration des coupes permet de rapporter à tel ou tel groupe de cellules.

Cette technique peut être appliquée à diverses activités enzymatiques ; il suffit de préparer des lames gélatinées chargées du substrat adéquat ; elle a été utilisée par Mary Pickford et Dorris <sup>93</sup> pour l'étude des enzymes digestifs chez de petits arthropodes. J'ai moi-même, en collaboration avec le docteur Gabe, élaboré une technique analogue lorsque j'ai étudié les activités enzymatiques du sang des insectes. <sup>94</sup>

Ces types de technique ne permettent pas d'obtenir une localisation enzymatique au niveau des organites cellulaires, mais elles renseignent rapidement, en toute certitude, sur les richesses comparées de divers organes.

D'année en année, Daoust a amélioré sa technique afin de la rendre plus sensible ; en 1961, <sup>95</sup> il prépare deux lames, l'une porte-coupes, l'autre porte-substrat.

#### a) Lame porte-substrat :

C'est une lame porte-objet recouverte du mélange :

Solution aqueuse de gélatine du commerce à 5% .....	}	^ aa
Solution aqueuse de désoxyribonucléate de sodium à 7% .....		

Deux à trois gouttes de ce mélange sont déposées à l'extrémité d'une lame porte-objet et sont étalées rapidement et uniformément ; il suffit de redresser verticalement la lame pour que l'excès de substrat se collecte au bord inférieur de la lame et puisse être facilement supprimé. Séchées à l'air, des lames sont fixées par le formol à 20 pour cent, pendant 12 heures, puis lavées à l'eau distillée, jusqu'à l'élimination du formol.

#### b) Lame porte-coupes :

Elles sont obtenues en déposant sur des lames porte-objet 0,5 cm<sup>3</sup> d'un mélange chauffé au bain-marie :

Gélatine .....	7%
Glycérol .....	40%

Le mélange est étalé en une nappe d'un bon millimètre d'épaisseur et d'environ 4 cm x 2,5 cm de surface ; il est mis au frais, jusqu'à gélification. Les coupes, faites au cryostat, sont déposées sur la nappe et la lame est chauffée à 40°C., jusqu'à liquéfaction de la gélatine-glycérulée, afin d'assurer une bonne adhérence des coupes.

#### Réaction :

On affronte les deux lames, après avoir déposé à chacun des angles de la lame porte-substrat une gouttelette de gélatine-glycérulée qui : 1° servent d'étai à la lame porte-coupes ; et, 2° s'opposent au déplacement de la lame porte-coupes.

Le poids de la lame porte-coupes suffit pour assurer un bon contact entre les coupes et le substrat. Après un contact de 5 à 40 minutes, les deux lames sont séparées, en insérant une lame de rasoir à l'une des extrémités du couple de lames.

La lame porte-substrat est colorée pendant 5 minutes par le bleu de toluidine à 0,2 pour cent, lavée, séchée, montée au baume du Canada.

92. *Exp. Cell. Res.*, 1957, 12 : 203, et « General cytochemical methods », de DANIELLI, tome II, 1961, *Acad. Press*, édit.

93. *Science*, 1934, 80 : 317.

94. *C.R. Soc Biol.*, 1946, 140 : 73 et 757.

95. *Exp. Cell. Res.*, 24 : 559.

La lame porte-coupes est fixée par le formol à 10 pour cent, lavée, séchée, plongée dans un mélange :

Acide acétique.....	1 partie
Alcool.....	3 parties

pendant 5 minutes et transférée dans une solution de bleu de toluidine à 0,1 pour cent, pendant une à deux minutes.

- lavée avec AD
- séchée à l'air
- montée au baume.

Des coupes chauffées à 90°C. pendant dix minutes ou plongées pendant 20 minutes dans des solutions inhibitrices de la désoxyribonucléase II (sulfate de cuivre 0,001 M, sélénite de sodium 0,001 M, arsénate de sodium 0,001 M, citrate de sodium 0,01 M, borate de sodium 0,02 M, fluorure de potassium 0,1 M et chlorure de sodium 1 M), ne modifient plus de film de gélatine chargé d'acide désoxyribonucléique : l'activité désoxyribonucléasique a été détruite.

Cependant, des coupes plongées pendant 20 minutes dans des solutions 0,003 M de sulfate de magnésium, ou de sulfate de manganèse (connues pour être des activateurs de la désoxyribonucléase), sont actives sur le film-substrat. L'épiderme du Rat, son pancréas exocrine, les cellules épithéliales intestinales, les cellules de Remak sont riches en désoxyribonucléase II.

## 2. Technique de Aronson et coll. <sup>96</sup>

Elle dérive de la technique au plomb-sulfure d'ammonium de Gomori ; la désoxyribonucléase des tissus clive les désoxyribonucléines en polynucléotides ; il suffit donc de plonger les coupes dans un bain pourvu de phosphase acide et de nitrate de plomb pour que la succession des réactions ci-dessous se déroule :

1° Les nucléotidases intracellulaires clivent les polynucléotides ;

2° la phosphatase acide les déphosphoryle ;  
3° les ions phosphates libérés précipitent au contact du nitrate de plomb.

Le précipité apparu est révélé par le sulfure d'ammonium.

Les tissus sont prélevés et lavés dans une solution de sucrose à 5 pour cent.

Les coupes faites au cryostat sont fixées pendant cinq minutes par un mélange acétone, formol, eau (50, 10, 40), puis par l'acétone à 50 pour cent pendant cinq minutes. L'acétone est ensuite soustraite par un séjour de 5 à 15 minutes dans l'eau tiède.

L'incubation dure de 6 à 18 heures, à 37°C., dans un bain ainsi composé :

Tampon acétate de sodium 0,05M, pH5).....	50 cm <sup>3</sup>
Nitrate de plomb 0,1M (dans AD)....	1,5 cm <sup>3</sup>
Acide désoxyribonucléique 0,4% (dans AD).....	2,5 cm <sup>3</sup>
Phosphatase acide, 2gm/cm <sup>3</sup> (dans AD)	2,5 cm <sup>3</sup>

A la sortie du bain d'incubation les coupes sont lavées dans AD, à trois reprises, pendant une minute. L'immersion des coupes dans une solution aqueuse de sulfure d'ammonium à 0,2 pour cent révèle les points pourvus de phosphate de plomb.

Lorsqu'il s'agit d'un tissu riche en phosphatase acide tel que le tissu aphénique, la phosphatase du bain peut être omise.

Les comparaisons des activités décelées sur coupes avec les données obtenues par dosage biochimique conduisent Aronson et coll. à évaluer à 30 pour cent l'activité désoxyribonucléasique II qui persiste après la fixation et un court lavage à l'eau.

Les résultats obtenus avec la technique Aronson et coll. coïncident avec ceux obtenus par la technique de Daoust : par exemple, au niveau de l'intestin l'activité désoxyribonucléasique II existe dans l'épithélium intestinal ; au niveau de la rate l'activité existe dans la pulpe rouge ; dans le foie, les cellules de Kupffer et les macrophages

96. 1958, J. H. C., 6 : 255.

hydrolysent l'acide désoxyribonucléique et les tubules du cortex rénal en sont également capables.

#### VII. LES AMINOPEPTIDASES

Ce sont les activités enzymatiques qui président à la synthèse réversible des aminopeptides. Leur importance est primordiale : 1° elles sont à l'évidence impliquées dans l'absorption et la digestion, car elles existent dans l'épithélium qui recouvre le tube digestif de toutes les espèces qui ont été examinées à ce jour : Homme, Cobaye, Rat,<sup>97</sup> *Rana pipiens* ;<sup>98</sup> 2° elles existent dans de nombreuses glandes endocrines : centres neuro-sécréteurs d'encéphaliques et hypophyse des gros Mammifères domestiques, du lapin et de la poule domestique,<sup>99</sup> hypophyse d'*Odocoileus*,<sup>100</sup> parathyroïde de Rat,<sup>101</sup> du bœuf et du mouton,<sup>102</sup> tissu langerhansien d'*Anas boschas*.<sup>103</sup> Il est donc vraisemblable que l'aminopeptidase est impliquée dans la synthèse et la libération des polypeptides hormonaux. Pearse et Tremblay (1958) ont, en effet, vu varier l'activité aminopeptidasique parathyroïdienne du Rat : elle diminue quand on traite les rats par le dihydrotachystérol et elle augmente quand on soumet les rats à un régime carencé en calcium ; on peut donc admettre que l'aminopeptidase intervient dans la synthèse de l'hormone parathyroïdienne.

Dès 1954, Gomori a cherché à réaliser des substrats chromogènes, pour identifier les peptidases cellulaires ; il a vu que le  $\alpha$  et  $\beta$ -alanyl et les glycyl- $\alpha$  et  $\beta$ -naphtylamines sont hydrolysées par les tissus à pH 6, 8 - 7 ; la naphtylamine libérée peut être couplée avec le *fast garnet* GBC. Le colorant azo formé peut être extrait et évalué colorimétriquement ; Gomori a vu en procédant ainsi que lorsque l'activité du rein est 220, celle du pancréas est 10, celle de la rate est 5,5, celle du foie est 3 et celle de l'estomac est 1,5.

97. BURSTONE et FOLK, NACHLAS et coll.

98. GAGNON, RUCART et ARVY 1962, inédit.

99. ARVY, III<sup>e</sup> Congrès international sur la neurosécrétion, Bristol, 1961.

100. ARVY et RUCART, 1962.

101. PEARSE et TREMBLAY, *Nature*, 1958, 181 : 1532.

102. ARVY, *C.R. Soc. Biol.*, (nov.) 1961.

103. ARVY et RUCART, 1962.

Actuellement, l'histo-enzymologiste peut déceler deux de ces activités : l'alanyl  $\beta$ -naphtylamidase et la leucyl  $\beta$ -naphtylamidase.

Burstone et Folk (1956) ont estimé que le composé D-alanyl- $\beta$ -naphtylamide était plus rapidement hydrolysé que le composé L-leucyl  $\beta$ -naphtylamide ; cependant, testés dans des conditions strictement comparables, sur 18 organes de *Gallus domesticus*, la leucyl  $\beta$ -naphtylamide a toujours été plus rapidement hydrolysée que l'alanyl- $\beta$ -naphtylamide.<sup>104</sup>

Les deux activités, alanyl et leucyl naphtylamidasiques persistent après fixation par le formol ;<sup>105</sup> elles peuvent même être retrouvées sur coupes à la paraffine après fixation par l'acétone. Mais la fixation la meilleure est celle obtenue par le formol à 10 pour cent neutre et froid.

Green et coll.<sup>106</sup> et Burstone et Folk<sup>107</sup> ont utilisé la L-leucyl- $\beta$ -naphtylamide et la DL-alanyl  $\beta$ -naphtylamide à pH 7 - 7,4 ; les points pourvus d'activité aminopeptidasique libéraient de la naphtylamine qu'ils couplaient soit avec :

l'*O*-aminotoluènediazoté  
la *p*-nitro-*p*-amino 2,5-diméthoxy-diphénylamine.

L'activité aminopeptidasique est accrue par le KCN à 0,003 M ; elle est, au contraire, inhibée par les sels de calcium, de cuivre, de plomb, l'orthodiansidine (100 pour cent à pH 8 ; 60 pour cent à pH 6,8). Les inhibiteurs spécifiques sont le versène et le citrate de sodium 10<sup>-2</sup> M.<sup>108</sup>

Le *fast garnet* GBC, au contraire de l'orthodiansidine, ne l'inhibe que peu (30 pour cent) ; mais ce sel de diazonium a l'inconvénient de donner un colorant azo à gros cristaux et de ne pouvoir se chélater ; de sorte que la di-*o*-diansine tétrazotée lui est préférée, à pH < 8, malgré son action inhibitrice sur l'aminopeptidase, car, 1° elle donne un colorant azo pulvérulent ; et, 2° chaque molécule du colorant azo formé par la naphtylamine libérée par l'enzyme est capable de chélater deux atomes de cuivre.

104. ARVY, *C.R. Assoc. anat. Naples*, 1961.

105. GOMORI, 1954, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 87 : 559.

106. *Arch. Biochim. Biophys.*, 1955, 57 : 458.

107. *J. H. C.*, 1956, 4 : 217.

108. SMITH, *Adv. in Enzymol.*, 1951, 12 : 191.

1. *Technique de Ackermann :*

Cependant, Ackerman (1960) a préféré coupler la naphthamide libérée par l'activité peptidasique des polynucléaires avec le *fast garnet* GBC ; sa technique est la suivante :

— fixer les frottis de sang, à  $-10^{\circ}\text{C}$ ., pendant deux minutes, dans

Diméthylformamide.....	100 cm <sup>3</sup>
Os O <sub>4</sub> .....	1 g

- laver à l'eau courante, pendant dix minutes.
- rincer AD
- mettre en incubation dans :

Alanyl $\beta$ -naphthylamide.....	40 mg
AD.....	50 cm <sup>3</sup>
Tampon de Sørensen 0,1M pH 6,7.....	50 cm <sup>3</sup>
SO <sub>4</sub> Mg.....	10 mg
<i>Fast garnet</i> CBC.....	50 mg

- laver à l'eau courante
- sécher, monter.

Nachlas et coll., ont mis au point deux techniques de mise en évidence des activités aminopeptidasiques, inspirées de la technique de Burstone et Folk<sup>109</sup> elle-même dérivée de la technique de Gomori.<sup>110</sup>

2. *Technique de Nachlas et coll., 1957 : 111*

- mettre les coupes en incubation dans :

Tampon acétate 0,1M pH 6,5 (=6g 8/100 cm <sup>3</sup> ).....	50 cm <sup>3</sup>
NaCl à 8%.....	40 cm <sup>3</sup>
KCN $2 \times 10^{-2}\text{M}$ (=0 g 98/L).....	5 cm <sup>3</sup>
Leucyl- $\beta$ naphthylamide (8 mg/cm <sup>3</sup> ).....	5 cm <sup>3</sup>
<i>o</i> -dianisidine.....	50 mg

- rincer deux minutes dans NaCl à 8% ;
- chélater en passant dans une solution 0,1 M de SO<sub>4</sub> Cu, pendant deux minutes ;
- rincer à l'eau salée ;

109. *J. H. C.*, 1956, 4 : 217.

110. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1954, 87 : 559.

111. *J. H. C.*, 5 : 264.

- fixer 2 à 4 heures par le formol neutre et froid ;
- monter.

La preuve qu'une aminopeptidase est bien intervenue dans la réaction est obtenue par la comparaison des coupes ainsi traitées, avec des coupes soumises à un bain dépourvu de leucyl-naphthylamide, ou encore avec des coupes traitées de manière identiques, mais après avoir subi l'action d'une solution de citrate de sodium ( $10^{-2}\text{M}$ ).

3. *Technique de Nachlas et coll., 1960 : 112*

Ces auteurs ont trouvé que la L-leucyl-4-méthoxy-2-naphthylamide pouvait être hydrolysée par certains tissus de l'Homme et du Rat ; la 4-méthoxy-2-naphthylamide se couple plus rapidement (environ 40 fois plus vite) que la 2-naphthylamide avec 1' *O*-dianisidine tétrazotée ; sa chélation par le cuivre est également plus satisfaisante. Les coupes au cryostat, ou à la congélation, sont mises en incubation à  $37^{\circ}\text{C}$ ., de 5 minutes à 2 heures, dans :

Tampon acétate 0,1M, pH 6,5.....	10 cm <sup>3</sup>
NaCl à 8,5%.....	50 cm <sup>3</sup>
KCN à $2 \times 10^{-2}\text{M}$ .....	35 cm <sup>3</sup>
Chlorhydrate de L-leucyl-4-méthoxy-2- naphthylamine (4 mg/cm <sup>3</sup> , dans AD).....	5 cm <sup>3</sup>
<i>o</i> -dianisidine tétrazotée.....	50 mg

- lavées à l'eau salée ;
- transférées dans une solution de SO<sub>4</sub>Cu, 0,1 M, quelques minutes ;
- les ions Cu<sup>++</sup> se chélatent avec le complexe 4-méthoxy-2-naphthylamide-dianisidine pour donner un produit pourpre, lipo-insoluble, qui supporte sans dommage, le montage au *permount* ou montage classique, c'est-à-dire le passage par les alcools, le toluène et le baume du Canada.

Au niveau du rein de l'Homme et du Rat l'activité leucine-amino-peptidasique est électivement concentrée dans la bordure en brosse du tube contourné proximal ; les autres segments du néphron, y compris les glomérules n'ont pas

112. *J. biophys. biochem. Cytol.*, 7 : 261.



Figure 24.— Coupe horizontale de la tête de l'épididyme d'un porcelet de 48 jours ; activité leucyl- $\beta$ -naphthylamidase prévalente dans le plexus pampiniforme et dans le segment initial de l'épididyme. (Technique de Nachlas.)

d'activité leucine-aminopeptidasique histochemiquement décelable.

Les canaux intercalaires et les canaux excréteurs de la glande sous-maxillaire sont riches en peptidase. Les labrocytes sont révélés électivement dans le tissu conjonctif, grâce à leur richesse en peptidases.

La zone d'échange du placenta, entre la Ratte et son fœtus est riche en aminopeptidase.<sup>113</sup>

Le plateau strié intestinal l'est également.

L'épithélium prostatique et la thèque interne des jeunes corps jaunes hydrolysent rapidement la leucyl-4-méthoxy-2-naphtyl-amide et l'activité aminopeptidasique des glandes annexes du tractus génital varie avec l'état endocrinien, au moins chez le Rat.<sup>114</sup>

Chez le Rat, la zone réticulée surrénale est la seule zone surrénalienne active sur l'aminopeptide et chez l'homme, la surrénale dans son ensemble n'hydrolyse pas le substrat.

Les acini pancréatiques de l'Homme et du Rat ont une activité légère et leurs îlots de Langerhans apparaissent en négatif sur les préparations ; cependant, chez *Anas boschas* les deux tissus langerhansiens A, B sont actifs vis-à-vis de la leucyl  $\beta$ -naphtylamide, le premier étant beaucoup plus actif que le second ; un séjour de quelques minutes dans le bain révèle électivement le tissu

langerhansien, de sorte que la mise en évidence du tissu langerhansien constitue le moyen certainement le plus rapide pour évaluer les proportions des deux types de tissu endocrine ; c'est aussi le moyen qui donne la plus grande sécurité, car même les micro-îlots B, dont la nature prêterait à discussion avec d'autres techniques, apparaissent comme des points vivement colorés, à limites nettes, pouvant être dessinés, découpés, pesés.<sup>115</sup>

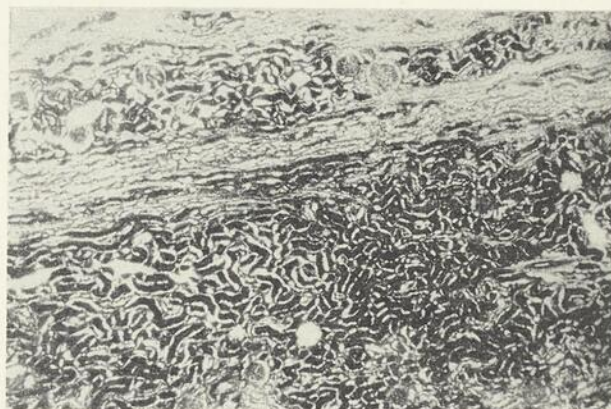


Figure 25.— Activité leucine aminopeptidasique dans le rein du Cerf de Virginie. (Technique de Nachlas.)

La recherche d'une activité leucyl B-naphtylamidase dans l'épididyme permet de révéler électivement le segment initial de la tête épидидymaire, chez 9 espèces de Mammifères et chez *Gallus domesticus*.<sup>116</sup>

#### CONCLUSION

Il doit apparaître clairement à la lecture de ce trop bref exposé, que l'histochemiste dispose aujourd'hui de techniques satisfaisantes pour déceler *in situ* les principaux types d'activités enzymatiques.

Il n'est pas douteux que les années à venir apporteront une nouvelle gamme de substrats variés, nous permettant de tisser un canevas de plus en plus serré des activités enzymatiques, histochemiquement décelables chez de nombreuses espèces, aussi bien au cours de l'ontogénèse que dans diverses conditions physio-pathologiques.

113. HOPSU et coll., *Acta Histochemica*, 1961, 12 : 305.

114. HOPSU et coll., 1962, 18 : 15.

115. ARVY et RUCART, inédit.

116. ARVY, 1962.

Myron STEIN, m.d., Harvard Med. School.  
**The treatment of chronic bronchitis and obstructive emphysema.** (Traitement de la bronchite chronique et de l'emphysème pulmonaire.) *Med. Clin. of North America*, 46 : 5 ; 1229-42, (sept.) 1962.

L'auteur traite ici de la bronchite chronique et d'un état plus évolué de la maladie qu'est l'emphysème pulmonaire.

### *Classification de la maladie :*

*Groupe I.* Habituellement asymptomatique. Une toux légère avec expectorations, de même qu'un prolongement du temps d'expiration forcée avec quelques sibilants au début de l'expiration à l'auscultation.

*Groupe II.* Dyspnée à l'exercice mais échanges gazeux normaux.

*Groupe III.* Dyspnée à l'exercice et au repos. Échanges gazeux anormaux. Le temps d'expiration forcée est très prolongé à environ 7,7 secondes avec une normale de 2,6 secondes.

### *Traitement :*

*Groupe III.* Recherche de la défaillance pulmonaire.

L'insuffisance est considérée comme étant aiguë et non compensée par les mécanismes rénaux quand le  $pO_2$  est inférieur à 60 mm Hg, le  $pCO_2$  supérieur à 60 mm Hg et le pH inférieur à 7,3.

### *Traitement de la rétention en $CO_2$ et de l'hypoxémie :*

1° Amélioration de la ventilation et des échanges gazeux :

L'oxygène peut être donné à très faibles doses, soit à 1 litre/min. ou par intermittence, à condition de s'assurer que le patient tolère bien l'oxygène. Une mesure de  $pCO_2$  au début et à la fin de la période de traitement est très importante.

Les patients, avec une rétention moyenne de  $CO_2$  bénéficient de l'administration d'oxygène à 40 pour cent sans pression positive, pour une période moyenne de 10 minutes à chaque heure. La trachéotomie peut même être indiquée si un état de stupeur, l'apnée et la présence de sécrétions épaisses dans les voies respiratoires rendent la respiration sous pression positive inefficace. Un

respirateur automatique peut aussi être employé, mais la sortie rapide de quantités importantes de  $CO_2$  sans sortie concomitante de bicarbonates par le rein peut provoquer une alcalose et une hypokaliémie.

L'emploi de bronchodilatateurs tels qu'aminophylline, isoprotérénal, éphédrine et épinéphrine rend aussi service à ces patients.

L'emploi des stéroïdes donne de bons résultats surtout dans les formes aiguës d'insuffisance respiratoire sous forme de succinate d'hydrocortisone (*Solu Cortef*) par voie intraveineuse. Des préparations orales ou intramusculaires peuvent être employées par la suite.

Plusieurs analeptiques et dérivés xanthiques ont été décrits comme pouvant favoriser les échanges gazeux en stimulant le centre respiratoire. L'éthamivan donnerait aussi des résultats. Comme le blocage est au niveau du poumon, il est important de ne pas stimuler l'organisme et, du même coup, augmenter la formation de  $CO_2$ . Tous les sédatifs ou opiacés sont défendus à cause de leur action inhibitrice sur le centre respiratoire. Seul le chloral à la dose de 0,5 à 1 mg aux heures peut être prescrit.

### 2° Traitement des infections :

Même sans hyperleucocytose et hyperthermie, toute poussée aiguë d'une maladie obstructive du poumon présuppose une infection que l'on peut traiter avec de la pénicilline ou des tétracyclines.

### 3° Mesures destinées à dégager les voies respiratoires :

La destruction de l'épithélium cilié rend l'évacuation des expectorations difficile. L'état d'hydratation doit être surveillé et si l'iodure de potassium, à raison de 10 à 15 gouttes par jour, n'est pas efficace, l'on peut associer le drainage de posture.

### *Chimiothérapie de l'acidose :*

Une nouvelle substance, le 2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol (THAM) semble pouvoir corriger rapidement l'acidose intracellulaire sans surcharge de sodium et sans augmentation du  $pCO_2$ . Cette substance doit cependant être employée avec beaucoup d'attention, à cause du danger d'hypoglycémie, d'apnée et d'arythmie.

*Traitement de l'insuffisance cardiaque concomitante :*

Lorsque des degrés profonds d'hypoxémie et de rétention en CO<sup>2</sup> sont atteints, l'insuffisance cardiaque est habituelle. Le chlorure d'ammonium et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ne peuvent être employés car ils augmenteraient l'acidose. Les chlorothiazides peuvent être utilisés avec la digitale et une diète pauvre en sel. La phlébotomie est indiquée pour ramener l'hématocrite à la normale.

*Thérapie à long terme :*

Lorsque l'épisode aigu est passé sous contrôle, les patients sont traités de la façon suivante :

*Groupe II.* Ces patients sont généralement dyspnéiques, léthargiques, anorexiques et inconfortables. La bronchodilatation, l'élimination des sécrétions bronchiques et le traitement de l'infection sont les mesures générales à suivre. Les stéroïdes à long terme peuvent être employés si l'état du patient l'exige. Les exercices ont aussi un effet favorable.

*Groupe I.* Le régime thérapeutique est ici prophylactique et consiste à éviter tout contact avec des substances telles que poussières et fumées qui augmentent la résistance pulmonaire au passage de l'air. Si le contact est inévitable, un broncho-dilatateur aérosol peut être avantageusement employé. L'usage de masques et filtres est recommandable afin de prévenir la progression de la maladie.

Fernand LABRIE

Poul EFFERSON, m.d., Flemming RAASCHOU, m.d. et Aage Christian THOMSEN, m.d.  
**Bilateral renal cortical necrosis.** (Nécrose corticale bilatérale.) *Am. Jour. of Med.*, **33** : 3, (sept.) 1962.

Cette entité se rencontre surtout dans le décollement prématuré du placenta et le diagnostic *in vivo* ne peut se faire sans l'histologie. Le tableau clinique est celui d'une insuffisance rénale aiguë avec issue souvent fatale.

*Histoire du cas :*

Une jeune femme de 21 ans a présenté, en 1953, une nécrose corticale bilatérale d'étiologie inconnue. Le diagnostic a été basé sur deux biopsies rénales faites en 1953 et sur une tomographie rénale qui a montré des calcifications dans la périphérie des deux reins par la suite. L'insuffisance rénale

aiguë a été traitée par une série de douze dialyses péritonéales avec amélioration progressive. Durant les deux premières années, la fonction rénale a passé du tiers à la moitié de la normale. Elle a été suivie régulièrement pendant les huit années qui ont suivi, et elle a eu deux grossesses normales.

*Commentaire :*

La nécrose corticale bilatérale se rencontre le plus fréquemment après un décollement prématuré du placenta, mais elle peut aussi résulter d'autres causes. Le décollement prématuré du placenta ne donne par ailleurs pas nécessairement une nécrose corticale bilatérale.

La nécrose corticale présente aussi des formes plus ou moins graves. Dans le cas présent, la biopsie rénale a montré qu'il ne subsistait que 15 à 20 pour cent des glomérules, et ceci dans la zone juxtamedullaire. Comme l'épreuve de *clearance* à la créatinine endogène a doublé après deux à trois ans, l'on peut penser qu'il s'est produit une hypertrophie compensatrice du tissu rénal. Une protéinémie et un abaissement de la fonction rénale après les deux grossesses semblent impliquer une pyélonéphrite concomitante. Cependant, malgré cette pyélonéphrite et des reins présumément petits, l'hypertension artérielle n'est pas apparue, ce qui impliquerait que la conservation du cortex rénal serait nécessaire au développement de l'hypertension.

Fernand LABRIE

Maurice B. STRAUSS, m.d. **Acute suppression of urine.** (Arrêt subit de la miction.) *Am. Heart Jour.*, **62** : 6, (déc.) 1962.

La suppression d'urine ne signifie pas nécessairement maladie rénale mais peut être due à une insuffisance circulatoire ou à un blocage des voies excrétrices, ce qui se traite généralement plus facilement que si l'étiologie est uniquement rénale.

Dans la glomérulonéphrite aiguë poststreptococcique, la pénicilline est indiquée de même que le B.A.L. l'est dans l'intoxication au mercure. Les causes les plus fréquentes d'insuffisance rénale aiguë intrinsèque sont cependant l'ischémie rénale et les néphrotoxines.

Lorsque les problèmes de la circulation et de l'obstruction ont été élucidés, il s'agit de prévenir les conséquences physiologiques de l'insuffisance rénale, et de lutter contre elles. Les pertes hydriques à combler sont de 400 cm<sup>3</sup> et l'on doit ajouter à ceci les pertes sensibles. Le patient doit perdre

de 200 à 300 gms par jour si l'équilibre hydrique est bien maintenu. Les produits du métabolisme des glucides et des lipides ne posent pas de problème, car ils sont éliminés par les poumons alors que les produits du métabolisme des protéines tels que les sulfates, phosphates, ions hydrogène, potassium, magnésium et produits azotés s'accumulent lors de déficit rénal.

L'électrocardiogramme est le meilleur indicateur des dangers de l'hyperkaliémie. L'urée est le catabolite azoté quantitativement le plus important, bien que l'ammoniaque formé dans le tube digestif semble plutôt imputable à des troubles urémiques, avec l'aide possible de dérivés phénolés. Le catabolisme des protéines est diminué en cessant l'apport exogène et en donnant des glucides qui protègent le catabolisme endogène. Si l'on associe à ceci le repos complet, l'azotémie peut monter à 200 ou 300 mgms/100 cm<sup>3</sup> avec des manifestations seulement mineures d'intoxication urémique. Le taux de mortalité dans les insuffisances rénales aiguës non compliquées est à peu près nul.

Malheureusement, ces insuffisances rénales sont souvent compliquées, et alors, l'état urémique influence manifestement les mécanismes de défense et homéostatiques de l'organisme. Dans ce but, et pour prévenir les complications, la dialyse rénale est indiquée chez deux groupes de patients.

Une indication absolue est l'hyperkaliémie grave, où une arythmie est imminente d'après l'électrocardiogramme. L'injection intraveineuse de dextrose avec insuline ou le bicarbonate de sodium peuvent être employés provisoirement. Si le danger d'arythmie n'est pas imminent, une résine échangeuse d'ions peut être avantageusement utilisée. Une nouvelle résine (Kayexalate) s'ingère très facilement et a une capacité théorique d'échange de 3,1 mEq par gramme de résine. Dix à vingt cm<sup>3</sup> de sirop à 70 pour cent de Sorbitol peuvent être donnés jusqu'à l'apparition d'une légère diarrhée en y ajoutant 15 gms de résine q.i.d. Ce traitement donne de bons résultats et abaisse la kaliémie assez rapidement.

Ce sirop est aussi indiqué chez les patients présentant des symptômes urémiques. Ces derniers sont cependant difficiles à différencier des signes d'anoxie, d'hypercapnée, de septicémie ou de maladie hépatique. Merrill donne une opinion bien ferme, à savoir que l'hémodialyse améliore grandement le patient et le prédispose à se défendre plus facilement contre toute complication éventuelle.

Fernand LABRIE

George F. CAHILL, jr. m.d., George W. THORN, m.d. **The diagnosis and treatment of Addison's disease.** (Le diagnostic et le traitement de la maladie d'Addison., *Med. Clin. of North America*, 46 : 5 ; 1191-1201 (sept.) 1962.

#### *Physiologie :*

Le cortex surrénalien sécrète trois groupes d'hormones : les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes et les hormones sexuelles.

Les glucocorticoïdes ont pour effet métabolique de mobiliser les protéines, de supprimer la réponse inflammatoire et la réaction anticorps-antigène, et sont nécessaires à l'action des vasopresseurs sur les vaisseaux. Le taux de glucocorticoïdes en circulation est maintenu entre des limites bien stables par l'action de l'ACTH.

Les minéralocorticoïdes ont pour action principale de retenir le sodium et d'excréter le potassium.

#### *Diagnostic :*

Les dosages hormonaux dans les urines et le sang sont devenus aujourd'hui indispensables à un diagnostic certain, surtout dans les cas au début où l'on peut mettre en évidence une faible réserve, grâce au test de stimulation à l'ACTH. Les métabolites se divisent en deux groupes, soit les 17-kétostéroïdes et les 17-hydroxystéroïdes.

Le décompte des éosinophiles a perdu de l'importance et il n'apporte qu'une information négative, en ce sens que des valeurs inférieures à 100/mm<sup>3</sup> excluent une insuffisance surrénalienne, et des valeurs supérieures à 100/mm<sup>3</sup> excluent un syndrome de Cushing. De plus, après une injection sous-cutanée de 25 à 50 unités d'ACTH, le décompte des éosinophiles doit descendre à moins de 25 pour cent de la valeur initiale.

L'épreuve de tolérance à l'eau est la plus sûre. Une personne normale qui reçoit 20 cc/Kg de poids doit pouvoir excréter 60 pour cent ou plus de ce volume en dedans de 4 à 5 heures.

#### *Maladie d'Addison (insuffisance surrénalienne chronique) :*

Le diagnostic est maintenant plus difficile car les cas typiques sont très rares et les gens consultent généralement pour fatigue, anorexie et malaises mal définis. Le patient addisonien perd toujours du poids et il présente généralement des éphélides ou un teint de plage qui ne disparaît pas comme habituellement au cours de l'hiver. La persistance de symptômes de gastro-entérite, d'infection des voies respiratoires supérieures et d'arthrite peuvent être des signes de début.

Pour préciser le diagnostic, il s'agit de faire un test de stimulation à l'ACTH en dosant les 17-hydroxystéroïdes dans l'urine de 24 heures pendant 2 à 3 jours de suite.

*Traitement :*

Comme le sujet normal sécrète environ 20 mgms d'hydro-cortisone et 0,1 mgm d'aldostérone par jour, il s'agit de donner au patient de 25 à 37,5 mgm d'acétate de cortisone et 0,1 mgm de 9-a-fluorohydrocortisone acétate quotidiennement.

Si des symptômes d'ulcus se développent, l'on doit donner de l'acétate de cortisone i.m. (25 à 50 mgm) et du désoxycortisone i.m. (2,5 à 5 mgm). Chez les patients âgés, les hypertendus, cardiaques, hépatiques ou rénaux, la dose de minéralocorticoïdes peut être souvent diminuée à 0,05 mgm/jour, mais de façon prudente. Chez ces gens, la cortisone doit aussi parfois être remplacée par prednisone, prednisolone ou dexaméthasone à cause de leur plus faible action minéralocorticoïde. Le premier guide du traitement est la sensation de bien-être du patient et ensuite sa pigmentation.

Le diabète, l'hypertension ainsi que les états névrotiques ou psychotiques sont une indication de maintenir le dosage au minimum. Le dosage doit cependant être augmenté lors de périodes de *stress*. Par exemple, la dose peut être remontée à 75 mgm de cortisone lors d'une extraction dentaire et à 100 mgms dans la pneumonie, avec retour progressif à la posologie habituelle. Lors d'opérations chirurgicales, le patient doit suivre rigoureusement un programme de remplacement qui s'échelonne sur plusieurs jours.

En plus, le patient devrait toujours garder à sa portée un vial d'acétate de cortisone et être instruit sur la façon de l'utiliser en cas de *stress* quelconque. Ces patients ont parfois aussi besoin d'un surplus de sel et de minéralocorticoïdes, surtout en été lors d'exercices et de diaphorèse intense.

En conclusion, le patient qui présente de l'insuffisance surrénalienne chronique doit être mis au courant du fait qu'il peut mener une vie normale, à condition de suivre attentivement les indications données par son médecin.

Fernand LABRIE

## REVUE DES LIVRES

**L'eau, base structurale et fonctionnelle des êtres vivants**, par C. BÉNÉZECH, professeur de physique biologique à la Faculté de médecine de Montpellier. Un volume de 176 pages, avec 32 figures (14×22,5) ; cartonné sous jaquette ; 24 nf. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI<sup>e</sup>).

L'eau est le constituant fondamental de la matière vivante ; elle en conditionne la structure et les fonctions.

Ce petit ouvrage s'est proposé une étude élémentaire mais synthétique qui, à partir des caractéristiques physico-chimiques de la molécule d'eau, rassemble l'essentiel de son rôle biologique en rapprochant, autant que possible, la physiologie théorique de la molécule et les constatations les plus empiriques.

Les premiers chapitres sont consacrés à la présentation de ce liquide « anormal » capable de dissoudre, d'ioniser, de disperser, de stabiliser en hydratant, de disloquer et de reconstruire les édifices moléculaires les plus divers. Ainsi l'eau, souvent considérée comme un véhicule ou un liquide de remplissage, apparaît comme un élément étonnamment réactif et n'ignorant pas les substances qu'il contient. C'est ensuite l'eau en mouvement qui est considérée d'abord dans la lutte contre la chaleur, même dans les étendues désertiques où sa rareté pose un important problème d'adaptation. L'eau circulante, désaltérante ou épuratrice est suivie jusque dans l'intimité de nos cellules. Ses mouvements sont analysés grâce à des mécanismes physico-chimiques parfois simples, mais souvent déroutants par l'intervention de facteurs neuro-hormonaux de systématisation encore imparfaite.

Enfin, la pathologie de l'eau est sommairement esquissée dans un contexte de biologie générale. Les grands syndromes de déséquilibre des mouvements de l'eau sont aujourd'hui curables grâce à la connaissance de plus en plus précise des lois de l'état dissous, inerte ou vivant.

L'esprit général de l'ouvrage est d'établir le lien entre des données théoriques toujours simples (solubilisation, ionisation, hydratation, hydrolyses...) et des conséquences pratiques d'importance majeure telle que la thérapeutique

salvatrice des nourrissons déshydratés. Sans simplification ni spécialisation excessives, cet ouvrage s'adresse à tous les biologistes, quelle que soit leur orientation, aux médecins et au grand public ayant une formation scientifique de base.

**Cahiers de l'Hôtel-Dieu de Québec - Chroniques médico-hospitalières 1960-1961.** Un volume de 495 pp. + 43 planches avec de nombreuses illustrations aux Cahiers II et IV ; 8 planches en couleur. *Éditrices* : Les Chanoinesses Hospitalières de l'Hôtel-Dieu de Québec.

*Les Cahiers de l'Hôtel-Dieu de Québec* viennent de paraître. Ces chroniques médico-hospitalières sont dédiées, cette année, la seizième, « aux personnalités qui ont honoré particulièrement de leur amitié et de leur service, l'Hôtel-Dieu de Québec », c'est-à-dire à Son Excellence le gouverneur général du Canada, le major général Georges Vanier, et madame Vanier, à son Excellence le délégué du Saint-Siège au Canada, M<sup>gr</sup> Sebastiano Baggio, « aux promoteurs des rénovations matérielles de la dernière décennie couronnée par l'inauguration du nouveau pavillon d'Aiguillon », aux fondateurs des *Cahiers de l'Hôtel-Dieu de Québec*, dont 1961 marque le quinzième anniversaire et aux membres du bureau médical « qui servent l'Hôtel-Dieu depuis vingt-cinq ans et plus ».

Nous avons tenu à reproduire cette liste parce qu'elle évoque en quelques mots, l'évolution et les progrès accomplis par cette institution, au cours de la dernière décennie.

M<sup>gr</sup> Arthur Maheux, prélat de la Maison de Sa Sainteté, membre de la Société royale du Canada, archiviste du Séminaire et de l'Université Laval, a signé la préface de ces cahiers. M<sup>gr</sup> Maheux, dès sa première ligne, déclare qu'il est un profane. Qu'il me permette, en toute amitié, de lui dire qu'il est modeste. Nous savons tous qu'il possède l'érudition et la science qui caractérisent l'homme cultivé. Au cours de sa longue vie, il a exploré le vaste champ des connaissances scientifiques, sociologiques, littéraires

et philosophiques. Rien de ce qui est humain ne saurait le laisser indifférent. La curiosité intellectuelle qu'il a manifestée, durant toute sa carrière, lui a permis d'acquérir une foule de notions justes et précises sur presque tous les sujets dont la médecine. M<sup>gr</sup> Maheux était donc tout désigné pour signer la préface d'un ouvrage de cette qualité.

Les *Cahiers de l'Hôtel-Dieu de Québec* contiennent une série importante de documents médicaux qui portent, les uns sur la médecine et la chirurgie générales, les autres sur la gynécologie, l'orthopédie, l'urologie, la dermato-syphiligraphie, la pédiatrie, l'anesthésie, l'oto-rhino-laryngologie, l'ophtalmologie, la radiologie diagnostique, la chimie clinique, la bactériologie, l'anatomie pathologique et le cytodiagnostics.

En résumé, il faudrait reproduire toute la table des matières pour donner une juste idée de la masse de renseignements que contient ce quinzième cahier. C'est l'un des plus riches et des mieux conçus. Les auteurs de chacune des études font preuve d'une connaissance étendue et précise de leurs sujets.

Toute une série de planches complète la documentation scientifique. L'ouvrage contient, en outre, les portraits des médecins de l'Hôtel-Dieu qui comptent vingt-cinq ans ou plus de service dans l'institution et qui, « par la valeur de leur personnalité et de leur compétence médicales, par des réalisations appréciables dans leur discipline respective, ont contribué, dans une large mesure, à l'essor scientifique et matériel de l'Hôtel-Dieu et jusqu'à sa bonne renommée en pays étrangers ».

Les Cahiers contiennent également des études paramédicales fort intéressantes, un aperçu des « activités médicales et paramédicales et *extra muros* », la liste des Services universitaires et hospitaliers, un résumé substantiel de l'histoire de l'enseignement médical à l'Hôtel-Dieu jusqu'à nos jours et une chronique hospitalière dont les illustrations infiniment précieuses, rappellent les différentes étapes de l'évolution de l'Hôtel-Dieu.

En somme, cet ouvrage, parfaitement présenté, constitue une somme des travaux et des recherches scientifiques accomplis par les médecins de l'Hôtel-Dieu au cours de l'année qui en précéda la publication. Tous les médecins et tous ceux qui s'intéressent à l'évolution de la médecine canadienne devraient placer dans leur bibliothèque les *Cahiers de l'Hôtel-Dieu de Québec*.

Charles-Marie BOISSONNAULT

**Analyse des stéroïdes hormonaux**, par M.-F. JAYLE, professeur de chimie biologique à la Faculté de médecine de Paris. *Tome I. Méthodes générales*, avec la collaboration de E.-E. BAULIEU, O. CRÉPY, J. POLONOVSKY, S.-H. WEINMANN. Secrétaires de rédaction : L. HANNS, F. MÈGE et Ch. de PAILLERETS. Un volume de 276 pages, avec 122 figures, 20 tableaux (16,5×24,5); cartonné toile demi-souple : 45 nf. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI<sup>e</sup>).

Le traité sur l'analyse des stéroïdes rédigé par le professeur M.-F. Jayle et ses collaborateurs possède une personnalité et une originalité propre qu'il doit à son orientation vers la physiopathologie endocrinienne mais aussi à la méthode générale de travail adoptée, tant au point de vue de la recherche scientifique que de celui de l'application clinique. En effet, tout en séparant ces deux objectifs dont les exigences ou les impératifs sont bien différents, il a été établi entre eux des relations étroites, l'analyse et la recherche scientifique des stéroïdes en clinique devant s'épauler et se compléter . . .

L'ensemble du traité comprendra trois volumes. Le premier est consacré aux problèmes généraux que pose la biochimie analytique des stéroïdes ; le second décrira la méthodologie analytique des quatre grandes familles de stéroïdes que l'on trouve dans le sang et les urines ; le troisième traitera de l'application de ces méthodes analytiques à l'exploration fonctionnelle des glandes endocrines stéroïdogènes et fera la synthèse des problèmes posés par la physio-pathologie des hormones stéroïdes.

Le tome I est consacré aux *méthodes générales de l'analyse des stéroïdes*. Il commence par un aperçu sur la configuration stérique des molécules de stéroïdes, leur représentation dans l'espace et dans un plan et les principales règles de nomenclature qui sont adoptées par la majorité des auteurs

Le premier chapitre se termine par un catalogue des constantes physiques des hormones stéroïdes et de leurs principaux métabolites.

Après un résumé de l'état actuel des connaissances sur les conjugués des stéroïdes, les principales méthodes d'extraction de ces substances sont décrites ainsi que les techniques permettant leur séparation, par chromatographie sur alumine, en sulfates et en glucuronides, et l'analyse plus fine de ces composés par chromatographie sur papier.

Une revue des principales méthodes d'hydrolyse des stéroïdes conjugués fait l'objet du troisième chapitre, rédigé comme le précédent avec la collaboration de O. Crépy. On y trouve une étude comparative de l'activité de différentes glucuronidases et sulfatases, ainsi qu'une étude critique de l'hydrolyse par les acides minéraux. Les procédés de solvolysse sont décrits en détail et des méthodes associant la  $\beta$ -glucuronidase et la solvolysse sont conseillées pour obtenir, sans dénaturation, ensemble ou séparément, les stéroïdes provenant des glucuronides et des ester-sulfates.

Le problème de l'extraction des stéroïdes libérés par les opérations précédentes est abordé dans le troisième chapitre avec toutes ses incidences physico-chimiques, et les auteurs y indiquent la façon de mettre au point un protocole expérimental à partir des coefficients de partage des stéroïdes. Après purification des extraits, est envisagée la séparation des fractions cétonique, alcoolique et précipitable par la digitonine ; des méthodes de fractionnement, sur Florisil et sur silicate d'alumine, en 2 à 4 fractions de polarité croissante, sont ensuite données.

Le principe de la méthode de séparation à contre-courant est décrit par J. Polonovski ainsi que les appareils permettant de la réaliser, le mode de leur emploi et l'application de ce procédé à la préparation de différents stéroïdes.

Le cinquième chapitre, rédigé avec la collaboration de E. Baulieu, est consacré aux méthodes de chromatographie de partage et d'adsorption. Après avoir énoncé les principes sur lesquels reposent ces méthodes, les auteurs envisagent leur réalisation pratique.

Les différentes modalités de la réalisation pratique de la chromatographie sur papier sont longuement développées. Les chromatographies d'adsorption et de partage sur colonne sont ensuite traitées. Les mérites de ces différentes méthodes de fractionnement des stéroïdes sont discutés en envisageant l'altération des stéroïdes, la reproductibilité de leur séparation, les relations entre leur structure et la vitesse de migration, leur identification et leur évaluation quantitative. Viennent ensuite les méthodes de purification des stéroïdes élués des chromatogrammes par cristallisation ou par chromatographie de partage sur colonne, en vue de leur étude spectroscopique.

Les méthodes d'analyse par dilution isotopique et par le simple ou le double marquage sont finalement passées en revue. Les critères de pureté des

stéroïdes fondés sur l'utilisation des isotopes sont indiqués.

Dans la première partie du sixième chapitre, après avoir exposé succinctement l'origine théorique puis les bases de l'interprétation du spectre infrarouge, S. Weinmann décrit les appareils et les diverses techniques permettant d'enregistrer le spectre infrarouge des stéroïdes dans la région de 3 à 40 microns ; puis il analyse les rapports entre les caractères des bandes d'absorption (fréquence et intensité) et les groupements fonctionnels des stéroïdes, en vue de dégager, des nombreux résultats expérimentaux cités, des corrélatons d'une portée suffisamment générale pour contribuer à l'identification ou à l'établissement de la structure d'un stéroïde.

Dans une seconde partie, sont étudiés les spectres ultraviolets des stéroïdes en solution dans les alcools ou les acides minéraux concentrés.

Importantes bibliographies par chapitres. Index des matières.

**Les consultations journalières d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie de la face et du cou**, par M. AUBRY, professeur à la Faculté de médecine de Paris, oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux, et M. NEVEU, ancien chef de clinique à la Faculté de médecine de Paris. Dans la Collection *Les Consultations journalières* publiée sous la direction de M. ALBEAUX-FERNET. Un volume de 188 pages (17x21,5) ; cartonné toile : 20 nf. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI<sup>e</sup>).

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

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

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

Les deux premiers titres parus ont été très favorablement accueillis. Troisième ouvrage de la collection, les *Consultations journalières d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie de la face et du cou* ont été écrites, non d'une façon théorique plus ou moins livresque, mais dans un but pratique.

Ce livre doit permettre au praticien et aussi au spécialiste, en partant soit d'un symptôme majeur, soit d'un syndrome clinique, de déceler la maladie causale et de la classer à sa juste place au milieu des affections si variées qui frappent les diverses régions de la tête et du cou.

Ces consultations ont donc surtout en vue le diagnostic et le pronostic. La thérapeutique, surtout si elle relève d'actes très spécialisés, n'est que signalée pour en donner les principes essentiels.

#### **Analyse des stéroïdes hormonaux**, par M.-F.

JAYLE, professeur de chimie biologique à la Faculté de médecine de Paris. *Tome II. Méthodes de dosage*, avec la collaboration de E.-E. BAULIEU, O. CRÉPY, P. DESGREZ, R. HENRY, R. SCHOLLER. Secrétaires de rédaction : L. HANNS, F. MÈGE et Ch. de PAILLERETS. Un volume de 498 pages, avec 87 figures, 144 tableaux (16,5×24,5); cartonné toile demi-souple : 80 nf. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI<sup>e</sup>).

Deuxième tome du traité sur l'analyse des stéroïdes, publié sous la direction du professeur M.-F. Jayle.

Les artisans de cet ouvrage sont ceux qui, au Centre d'hormonologie de l'École de puériculture et au Laboratoire de chimie biologique de la Faculté de médecine de Paris, coordonnent leurs efforts, sous la direction du professeur Jayle, dans l'étude analytique des stéroïdes.

Si cet ouvrage possède une personnalité et une originalité propres, il les doit à son orientation vers la physiopathologie endocrinienne mais aussi à la méthode générale de travail adoptée par les auteurs.

Ce volume décrit la méthodologie analytique des quatre grandes familles de stéroïdes que l'on trouve dans le sang et les urines. Ces méthodes sont classées en quatre catégories principales.

Les méthodes de groupes de stéroïdes, dont la spécificité est assez large (17-cétostéroïdes, corticostéroïdes, phénolstéroïdes, complexe prégnandiol), sont bien adaptées à ce qu'il est convenu

d'appeler l'instantané de l'exploration fonctionnelle d'une glande endocrine; elles constituent les méthodes de première ligne qui orientent le diagnostic.

Les méthodes de seconde ligne, plus spécifiques que les précédentes, utilisent la chromatographie d'adsorption des stéroïdes sur alumine ou sur gel de silice.

Les méthodes de troisième ligne sont celles qui permettent l'analyse individuelle des stéroïdes et la première étape de leur identification. Elles font appel, le plus souvent, à des techniques de chromatographie de partage sur colonne ou sur papier; elles sont utilisées, soit pour obtenir une séméiologie complémentaire, soit dans les cas où les analyses des groupes précédents ne permettent pas de conclure.

Au-delà de ce troisième stade de la progression analytique, qui est adopté pour résoudre les problèmes de la clinique, s'étend le domaine de la recherche scientifique; celle-ci implique toutes les méthodes requises pour l'isolement, la purification et l'identification des stéroïdes et aussi les techniques analytiques qui utilisent des stéroïdes marqués par des isotopes ou le marquage des stéroïdes d'un extrait par l'acétate <sup>14</sup>C ou tritié.

**Le césium<sup>137</sup> en téléthérapie**, par R. ALMARIC et J.-P. VIGNE. Un volume 16×25 de 198 pages avec 61 illustrations (1962): 20 nf. *Gauthier-Villars & Cie*, éditeurs, 55, quai des Grands-Augustins, Paris (VI<sup>e</sup>).

L'ouvrage comprend d'une part une revue générale des bases physiques extrêmement simplifiées, à l'usage des médecins non spécialistes en électro-radiologie, d'autre part des données pratiques sur l'utilisation des divers appareillages existant sur le marché, sur les techniques mêmes d'irradiation, et sur les indications thérapeutiques de la méthode. Enfin les premiers résultats (en particulier en ce qui concerne la tolérance des irradiations) rapportés à propos des 300 premiers cas traités en France. L'ouvrage comporte en outre une liste des principales installations de césiumthérapie dans le monde, et une importante bibliographie.

Cet ouvrage s'adresse non seulement aux radiothérapeutes, mais également aux physiciens, aux étudiants du diplôme d'électro-radiologie, et même aux médecins praticiens désireux de connaître les indications de cette nouvelle méthode de traitement.

**Pathologie fonctionnelle et thérapeutique en gynécologie** — *Éléments de pratique courante*, par le docteur Camille ROMAN. Préface du professeur POLLOSSON. Un volume de 184 pages, avec 6 figures (16,7×24,7) : 25 nf. Masson et Cie, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI<sup>e</sup>).

Destiné principalement à faciliter l'exercice courant de la gynécologie au médecin praticien, au spécialiste non exclusif et au chirurgien général, cet ouvrage, qui se veut sans concessions, se propose de donner une vue d'ensemble de la pathologie fonctionnelle génitale féminine. A ce titre, il analyse les troubles les plus fréquents, aux points de vue physiologique, physio-pathologique, clinique et thérapeutique : troubles du flux et du cycle menstruels, aménorrhées, métrorragies, douleurs diverses, dysménorrhées, états vasculaires pelviens, dystrophies ovariennes d'ordre neuro-hormonal, accidents de l'ovulation . . . , etc. Chacun de ces sujets fait l'objet d'un court chapitre, où se trouve rappelé et résumé l'essentiel des éléments nécessaires à la compréhension du trouble et à la conduite d'un traitement directement inspiré de la physio-pathologie.

Une place assez large est réservée à des notions plus générales, telles que la nature du trouble fonctionnel, le terrain en gynécologie, l'influence de l'âge sur le déterminisme et le pronostic des différents troubles. Dans le même esprit, un chapitre est consacré aux relations, étroites ou contingentes, entre les pathologies organique et fonctionnelle, si souvent confondues, mais dont la dissociation est indispensable à l'établissement d'une thérapeutique précise et d'indications opératoires éclectiques, surtout en vue de la chirurgie conservatrice.

Un effort est fait surtout pour déterminer la participation des divers mécanismes de cette pathologie complexe, où l'on a trop tendance à ne voir que le fait des glandes endocrines, alors que les vaisseaux, les nerfs et le psychisme jouent un rôle au moins équivalent.

L'ouvrage se termine par une étude consacrée à l'emploi des différentes hormones en thérapeutique, et à leur conjugaison : cycle artificiel,

œstrogènes, progestérone, androgènes, gonadotrophines, en reprenant de plus près les fondements physiologiques de leur action, leurs variétés, leurs indications, leur posologie, sans oublier les résultats qu'on peut en attendre, leurs inconvénients et, parfois, les accidents qui résultent de leur usage inconsidéré.

Le livre est présenté par une préface de M. Pollosson, professeur de clinique gynécologique à la Faculté de médecine de Lyon.

**Abrégé d'ophtalmologie à l'usage de l'étudiant et du praticien**, par H. SARAUX, professeur agrégé de la Faculté de médecine de Paris, ophtalmologiste des Hôpitaux. Un volume de 200 pages, avec 80 figures (16,2×21,5) : 28 nf. Masson et Cie, éditeurs, 120 boulevard Saint-Germain, Paris (VI<sup>e</sup>).

L'ophtalmologie est trop souvent ignorée du médecin généraliste qui n'a que rarement l'occasion de fréquenter un Service d'ophtalmologie. C'est pourtant une discipline essentielle, dont les intrications avec la médecine générale sont multiples.

Cet abrégé a donc été conçu et rédigé, non pas pour les ophtalmologistes qui disposent de traités beaucoup plus complets, mais pour les médecins omnipraticiens et les étudiants. Aux premiers il cherche à apporter quelques notions simples sur les urgences, les cas faciles qu'ils pourront traiter eux-mêmes et des éléments pour suivre en collaboration avec leur correspondant d'ophtalmologie l'évolution de cas plus complexes chez tel ou tel de leurs malades. Aux seconds il cherche à rendre plus fructueux le stage d'ophtalmologie qui est prévu lors de leurs études.

L'ouvrage est donc resté volontairement bref, les discussions pathogéniques sont réduites au minimum, les symptômes extra-oculaires des affections générales incriminés dans l'étiologie de telle ou telle maladie oculaire sont considérés comme connus. Son but est d'être utile à tous ceux qui hésitent à lire les ouvrages proprement ophtalmologiques.

Monsieur le président,  
Mesdames, messieurs,

Lorsque vous m'avez invité à prendre la parole devant vous, j'ai été flatté de l'honneur que me faisait la Commission générale des Hôpitaux catholiques de la province de Québec, mais quand votre porte-parole m'a annoncé que je devais vous parler des relations qui doivent exister entre l'administration d'un hôpital et son personnel médical, je ne vous cacherais pas que je me suis senti effrayé d'avoir à traiter un sujet aussi complexe, aussi vaste et aussi délicat.

C'est en effet une tâche difficile et compliquée que celle-ci. Évidemment, et vous le comprendrez facilement, même si je ne suis qu'un administrateur, et non pas un médecin, je me trouve dans l'obligation d'insister davantage sur le caractère médical des institutions hospitalières. La fonction essentielle d'un hôpital n'est-elle pas d'assurer des soins médicaux parfaits aux malades qui se confient à de telles institutions. Il est impossible d'avoir des hôpitaux sans médecins, vous le reconnaîtrez facilement.

Malades, médecins et administrateurs sont les trois pivots sur lesquels repose l'hôpital.

On peut, à mon avis, se faire une idée très exacte des relations qui doivent, dans un hôpital, exister entre l'administration et le bureau médical. La comparaison des droits du patient, des devoirs des médecins et des obligations des administrateurs démontre que le rôle du médecin et du chirurgien est essentiel et prépondérant. Les médecins et les administrateurs étant au service des malades, il doit s'établir entre eux une collaboration étroite, nécessaire et de nature à assurer aux malades des soins médicaux, chirurgicaux et thérapeutiques d'une qualité incontestable.

Depuis que l'homme s'est groupé pour subvenir à ses besoins en répartissant les tâches entre les individus, il a constitué des établissements dans lesquels les hommes de l'art soignent les malades. L'hôpital fut d'abord réservé aux seuls indigents. A mesure que les populations

augmentaient et que les connaissances humaines progressaient, les techniques de soins médicaux et thérapeutiques se développaient et se perfectionnaient. En même temps, il se produisait dans la collectivité une évolution sociale considérable si bien que les gouvernements ont dû intervenir et légiférer en la matière. Cette année, plus précisément le six juillet, le parlement de la province de Québec adoptait une loi destinée à donner à nos hôpitaux un statut conforme aux exigences scientifiques et sociales de notre temps.

Tout, dans cette loi, vise à assurer aux malades qui se font hospitaliser les soins les plus complets et les plus efficaces. On peut affirmer que jamais le législateur n'a perdu de vue le fait que l'hôpital est d'abord fait pour le malade. C'est le droit incontestable de tout être humain de se faire soigner lorsqu'il est malade et la collectivité toute entière a le devoir de lui fournir, non seulement les moyens de rester bien portant, mais la possibilité de restaurer sa santé si elle n'est plus ce qu'elle devrait être.

La société a l'obligation d'assurer les soins médicaux aux indigents qui ne sauraient le faire à leurs frais, à ceux dont les ressources insuffisantes ne leur permettraient pas de régler le prix du diagnostic et du traitement et, aussi, à l'homme riche qui peut et veut payer.

Vous reconnaîtrez qu'il est difficile, pour le moment, de définir les conditions qui régiront les relations des médecins et des administrateurs. La loi décrète que « le bureau provincial de médecine doit, avec le concours du conseil d'administration de l'Association des hôpitaux du Québec, Inc., et de celui de la Commission générale des hôpitaux catholiques de la province de Québec, faire des règlements généraux pour les diverses classes d'hôpitaux concernant :

« a) les conditions auxquelles les médecins et chirurgiens-dentistes sont admis dans les hôpitaux pour y exercer leur profession ;

« b) les conditions auxquelles sont admis dans les hôpitaux les étudiants en médecine et en chirurgie dentaire pour l'étude de leur profession ;

« c) l'admission et la sortie des patients ;

\* Conférence de Monsieur Paul DesRochers, à la Commission générale des hôpitaux catholiques, le 6 septembre 1962.

« d) les soins et traitements à fournir aux patients ;

« e) les règlements du personnel médical, du bureau médical et de tous comités médicaux. »

Il s'agit de règlements généraux qui indiquent, simplement, dans quel sens le bureau provincial de médecine, l'Association des hôpitaux du Québec, Inc. et la Commission générale des hôpitaux catholiques de la province de Québec devront orienter les règles qu'ils établiront en vue de l'administration des hôpitaux et les statuts que les médecins et les administrateurs seront obligés d'observer dans l'exercice de leurs fonctions respectives. Selon la coutume, ces règlements n'entreront en vigueur que lorsque le lieutenant-gouverneur en conseil les aura approuvés, et uniquement après leur publication dans la *Gazette officielle de Québec*.

A l'heure actuelle, en vertu du bill 44, il est décrété que chaque hôpital doit posséder un bureau médical et que ce bureau médical « est responsable des soins médicaux et de l'organisation scientifique de l'hôpital vis-à-vis du conseil d'administration ou, s'il s'agit d'un hôpital privé, vis-à-vis du propriétaire ».

Comme je vous l'ai dit il y a quelques instants, nous ignorons encore quels seront les règlements qui seront établis en vertu de la loi des hôpitaux. Cependant, nous pouvons affirmer, sans crainte de nous tromper, qu'ils s'inspireront des idées suivantes : l'administration a le devoir d'assurer aux malades et aux blessés, dans les meilleures conditions possibles, les soins les plus efficaces, les plus complets et les plus conformes aux besoins des patients hospitalisés. Elle a l'obligation de fournir aux médecins, aux chirurgiens et à tout le personnel médical et paramédical les moyens et les facilités propres à assurer aux malades tous les avantages que nous fournissent les sciences médicales contemporaines. Le médecin doit occuper dans l'hôpital la place que lui assigne sa mission. Il doit pouvoir suggérer au conseil tout ce qui concerne les soins médicaux et l'organisation scientifique de l'hôpital.

Le personnel médical constitue le cœur même de l'institution. De sa compétence et de son autorité dépend la qualité des soins donnés aux patients.

De l'avis des meilleurs experts en administration hospitalière, avec le patient, c'est le médecin qui est le plus important. Tout le reste est secondaire, écrit carrément l'auteur de *Hospital Organization and Management*, le docteur Malcom

McEachern. La présence du médecin justifie l'existence de l'hôpital, elle en assure le succès et la renommée. Si l'on se reporte à une brochure publiée par le Conseil canadien d'Accréditation des Hôpitaux, on comprend que « le but essentiel de l'organisation du bureau médical est d'assurer des soins médicaux de haute qualité aux malades ». Pour ce faire, il importe que des règlements précis, bien clairs et bien conçus facilitent la collaboration des médecins entre eux. « Les statuts et règlements du bureau médical, nous dit encore la même brochure, doivent fournir à celui-ci les moyens de s'acquitter de ces deux responsabilités primordiales : des soins médicaux de haute qualité à tous les malades et une pratique médicale intègre de la part des membres du bureau médical. »

Il semble que ce soit une vérité de La Palice que de dire et de répéter que l'âme de l'hôpital est et doit être le malade. Toutes les ressources de l'institution doivent être mises à son service selon des directives qui, nécessairement, émanent du médecin.

L'administration doit collaborer étroitement avec le médecin et lui fournir ce que, dans l'intérêt général des patients, il réclame. Qu'il propose l'amélioration des conditions de soins et d'hébergement des malades, qu'il suggère certaines spécifications techniques propres à garantir la qualité des soins, qu'il demande de modifier certains services spécialisés en vue d'en améliorer le fonctionnement, l'administration doit en tenir compte.

Si toutes les questions relatives à la gestion d'un hôpital relèvent de l'administration, il faut reconnaître, cependant, que celles qui ont trait à l'aménagement ou à la répartition des Services, à l'hygiène, à la salubrité, à l'installation technique de l'établissement, au régime alimentaire des malades, et, d'une façon générale, au fonctionnement médical et technique de l'hôpital ne peuvent se résoudre que selon des suggestions médicales.

Il appartient à l'administration de fournir à ses médecins les instruments de travail dont ils ont besoin, ce qui ne veut pas dire toutefois que l'administration doit se plier à toutes les demandes qui lui sont faites comme par exemple pourrait l'être l'établissement d'appareils extrêmement compliqués et dispendieux pour faire de la chirurgie cardiaque dans un centre où on ne peut s'attendre de trouver que de très rares cas à être traités.

Puisqu'un hôpital est, selon la loi, « un établissement où l'on reçoit des personnes pour fins de diagnostic, de traitement médical ou chirurgical ou de convalescence », il est évident que l'autorité du traitement appartient à celui qui est responsable de la guérison et de la vie du patient, à savoir le médecin.

Devant ces faits évidents, il devient nécessaire de trouver un moyen de concilier les impératifs de la médecine avec les nécessités de la gestion. Le conseil d'administration d'un hôpital se trouve toujours en présence de ce problème, médecine *versus* budget. Certains trouvent la difficulté insurmontable. Ils ont tort. L'administration doit réaliser qu'elle a la responsabilité du contrôle médical à l'hôpital, mais que cette responsabilité s'exercera par l'entremise du bureau médical.

Le conseil doit veiller à l'exécution de certaines fonctions qu'il ne saurait, lui-même, remplir, faute de compétence. C'est pourquoi il faut que l'administration délègue une partie de l'autorité, mais garde ses responsabilités avec un autre organisme qui est le bureau médical.

Les devoirs de l'administration portent évidemment sur la comptabilité et la gestion de ses ressources financières. Un bon administrateur s'occupe de réduire le coût d'administration et d'assurer des revenus à l'institution. Il veille à la fois sur l'hospitalisation et ses normes et sur la recherche scientifique médicale.

L'une des fonctions essentielle du Conseil d'administration n'est-elle pas d'assurer l'amélioration constante de l'institution qu'il dirige ? Puisque l'institution doit être en mesure d'assurer le diagnostic et le traitement de toutes les maladies, elle doit donc, à cette fin, comprendre tous les Services nécessaires à ce but. Non seulement l'hôpital doit-il disposer des grands Services indispensables : médecine, chirurgie, etc., mais il doit aussi comporter, si les besoins de la population de la région qu'il dessert le justifient, des Services plus spécialisés. Ici intervient l'évaluation des besoins. Le simple recensement des lits et leur répartition géographique ne suffisent pas pour déterminer ces besoins. Il est en effet indispensable, pour établir l'utilité ou la nécessité de la création des Services spécialisés ou non, de pouvoir comparer le nombre de lits existants au chiffre de la population normale desservie par l'hôpital et apprécier, outre le volume, le fonctionnement et les besoins de chaque Service. C'est ce qui amène la recherche des indices lits-population et l'étude de la valeur fonctionnelle des hôpitaux.

Il importe, par ailleurs, de dresser un tableau de l'origine des malades afin de dégager à la fois le taux de fréquentation hospitalière et la zone d'attraction de chaque établissement et même de chaque Service.

Le conseil d'administration doit tenir compte de ces facteurs dans l'orientation de sa politique générale. La répartition des Services, dans un hôpital, pose des problèmes difficiles. Il doit éviter la multiplication du personnel et fonder son organisation de l'hôpital, non seulement sur la rentabilité de l'installation, mais encore sur les possibilités d'engagement d'un personnel soignant compétent.

C'est le conseil d'administration qui évalue les améliorations à entreprendre pour doter l'hôpital de toutes les ressources médicales nécessaires et réclamées par les médecins et les chirurgiens.

Vous me permettez bien d'ajouter, que, dans ce cas, il faut que les améliorations s'adaptent à la réalité et concordent avec la diversité des besoins de la région desservie. Il y a toujours des divergences entre l'organisation des institutions qui, par exemple, desservent une région industrielle et celles qui sont établies dans une région rurale.

Les travaux d'entretien, de réparations et d'améliorations relèvent, évidemment, du conseil d'administration.

Dois-je rappeler que le conseil d'administration, dans l'évaluation des besoins de son hôpital doit donner l'ordre de priorité aux aménagements, aux constructions et aux améliorations en s'inspirant des nécessités de la région desservie. Le conseil doit toujours avoir en vue l'amélioration des conditions de soins et d'hébergement des malades en même temps que l'accroissement de la valeur professionnelle de son personnel.

Les achats constituent une part importante de l'administration d'un hôpital. En effet, les soins qu'il faut donner à un malade sont toujours plus ou moins urgents. Il faut lui procurer tout ce qui est nécessaire à sa guérison dans le plus bref délai possible et l'administration doit veiller à ce que cela soit fait.

Si l'hôpital n'est pas une institution à but lucratif, c'est tout de même un établissement qui doit fonctionner selon les règles de l'économie, la plus saine. Tous les manuels d'administration précisent que le premier devoir des administrateurs consiste à faire valoir les biens dont ils ont la gestion, à défendre les intérêts de l'institution et à faire observer ses statuts et ses règlements. Ils doivent s'occuper de faire réaliser

les travaux et de les reporter avec ordre et autorité parmi le personnel. Ils ont aussi un rôle d'intendant en ce sens qu'ils doivent pourvoir à tous les besoins de l'hôpital.

Toutes les décisions touchant à l'équipement de l'hôpital, à sa structure, à son importance, au nombre et à la nature des Services doivent être prises avec le concours du bureau médical, ce qui permet de concilier l'aspect financier de l'administration avec la coordination des Services médicaux.

L'accession de tous les membres de la collectivité, riches comme pauvres, aux soins hospitaliers, les progrès rapides de la médecine et de la thérapeutique, la complexité sans cesse croissante des traitements et des médications entraînent une extension considérable de la quantité et de la qualité des Services hospitaliers. On l'a dit et répété, « c'est le malade qui a fait l'hôpital moderne, puisque le médecin, comme l'administrateur, entendent désormais que le patient soit reçu comme un invité de marque. A la vertu de charité qui présidait à l'activité hospitalière ancienne, au devoir de solidarité qui s'y est plus tard superposé dans l'esprit public, écrit le professeur Pierre Doucet, s'ajoute, pour parfaire la conception de l'hôpital, l'obligation d'offrir au malade le confort et la considération auxquels il peut prétendre ou qu'il souhaiterait connaître dans sa vie normale, le devoir de le maintenir ou de le hausser à un rang social que définissent l'avancement général des techniques et la conscience la plus aiguë des valeurs morales dont nos hôpitaux s'inspirent ».

Ces paroles d'un professeur éminent résument bien l'idée qui doit régir les relations entre administrateurs et médecins.

Ces quelques considérations touchant les relations du conseil d'administration et du bureau médical ne font que confirmer le fait que, comme je le disais au début, malades, médecins et administrateurs sont les trois pivots sur lesquels repose l'hôpital. Seuls des médecins diplômés peuvent décider des soins à donner et de la thérapeutique à suivre. Il en résulte que le maintien des normes scientifiques ne saurait être assuré sans une collaboration étroite des administrateurs avec les médecins. Seuls, des médecins com-

pétents peuvent vérifier les faits médicaux, surtout dans « un établissement où, comme le dit la loi, l'on reçoit des personnes pour fins de diagnostic, de traitement médical ou chirurgical ou de convalescence ».

Telle est ma conception des relations entre le conseil d'administration et les médecins. Vous m'aviez demandé mon opinion. Je vous l'ai dite en toute franchise. Peut-être quelques-uns d'entre vous partageront-ils mon avis ? Quant aux règlements eux-mêmes, votre société a le périlleux honneur et la tâche capitale de participer à leur élaboration.

En effet, comme vous le savez, d'après la section V de la loi des hôpitaux, article 20, « le bureau provincial de médecine doit, avec le concours du conseil d'administration de l'Association des hôpitaux du Québec et celui de la Commission générale des hôpitaux catholiques de la province de Québec, faire des règlements généraux pour les diverses classes d'hôpitaux ».

Vous aurez donc l'avantage de pouvoir déterminer « les conditions auxquelles les médecins et chirurgiens-dentistes sont admis dans les hôpitaux pour y exercer leur profession ».

Vous aurez également l'occasion d'exprimer votre avis quant il s'agira de fixer les conditions d'admission et de sortie des patients, les soins et traitements à leur fournir, et les conditions de l'admission, dans les hôpitaux, des étudiants en médecine et en chirurgie dentaire pour l'étude de leur profession.

Bien plus, vous collaborerez à la rédaction des règlements touchant le personnel médical, et les comités médicaux. Enfin, le dernier article de la section V décrète que le ministre de la Santé, avant de proposer un règlement relatif à la classification des hôpitaux, au pouvoir des corporations, à la régie interne, à la comptabilité, doit consulter le comité exécutif du conseil d'administration de chacun des organismes que je viens de mentionner.

C'est donc dire que c'est dans un climat de collaboration très étroite entre le conseil d'administration et le bureau médical que les objectifs des institutions hospitalières seront réalisés au maximum en regard du but ultime qui est le soin, le soulagement et la guérison des malades.

## COURS D'ANATOMIE CHIRURGICALE

### INFORMATIONS

Le cours d'anatomie chirurgicale, est donné sous la direction du département d'anatomie, à l'intention des jeunes médecins qui se spécialisent en chirurgie.

Le docteur Wilfrid Caron est chargé du cours d'anatomie chirurgicale, tant pour les leçons théoriques que pour les travaux pratiques. Il est assisté des docteurs Jacques Turcot, Louis Royer, Maurice Beaulieu, Maurice Héon, Jean Couture, Jean Lemieux, Louis Coulonval, Émile Simard et Robert Côté. Chacun de ces enseignants est appelé, selon sa spécialité, à présenter aux étudiants un ou des cours de chirurgie où l'on trouve non seulement des techniques opératoires mais aussi des indications opératoires et de physio-pathogénie.

Les étudiants exécutent leurs travaux pratiques de techniques chirurgicales sur les cadavres d'abord puis sur l'animal vivant ; ils sont aussi tenus de suivre l'évolution de la maladie, qu'il s'agisse de sutures tendineuses et vasculaires, d'anastomoses ou de résections intestinales ou gastriques, de chirurgie de l'œsophage, du cœur ou des ganglions du sympathique.

L'inscription est de \$200. par année et le cours se donne tous les mardis de septembre à mai.

### Programme 1962-1963

**DÉBUT :** le mardi 11 septembre à trois heures de l'après-midi.

- I. TÊTE :  
Docteurs Maurice Héon, Louis Royer et Jacques Turcot.
- II. COU :  
Docteurs Wilfrid Caron et Jean Couture (*embryologie*).
- III. THORAX :  
Docteur Maurice Beaulieu : *cœur et poumons*  
(Docteur Caron : *parois*)  
Docteur Wilfrid Caron : *sein*  
Docteur Jacques Turcot : *œsophage*  
Docteur Jean Couture : *embryologie*
- IV. OS ET ARTICULATIONS :  
Docteur Jean Lemieux : *fractures, amputations et désarticulations*

### V. ABDOMEN :

Docteur Wilfrid Caron : *diaphragme, parois et organes*  
Docteur Jacques Turcot : *estomac*  
Docteur Jean Couture : *embryologie*

### VI. BASSIN ET PÉRINÉE :

Docteur Jean Couture

### VII. SYSTÈME GÉNITO-URINAIRE :

Docteur Louis Coulonval

### VIII. SYMPATHIQUE :

Docteur Émile Simard

### IX. MEMBRES :

Docteur Wilfrid Caron

### OPÉRATIONS SUR L'ANIMAL VIVANT

les mercredis à 3 heures

1. *Sutures tendineuses et vasculaires ;*
2. *Anastomose intestinale latéro-latérale ;*
3. *Gastro-entérostomie ;*
4. *Résection de l'anastomose latéro-latérale, et anastomose termino-terminale, puis splénectomie ;*
5. *Gastrectomie ;*
6. *Lobectomie et pneumonectomie ;*
7. *Œsophago-gastrostomie ;*
8. *Sutures des plaies du cœur ; palpation de l'orifice mitral et mobilisation de la crosse de l'aorte.*

### COURS SUPÉRIEUR D'HISTO-ENZYMOLOGIE

Le Département d'anatomie organise un cours supérieur d'histo-enzymologie pendant les mois de mars, avril et mai 1963.

Chaque cours aura lieu une fois par semaine et occupera une journée entière. En principe, il comportera deux leçons théoriques : une sur la biologie d'un système enzymatique, l'autre sur les méthodes de détection et les localisations de ce système. Ces leçons théoriques seront suivies de travaux pratiques pour ceux qui le désireront.

Le programme provisoire est le suivant :

- 1<sup>er</sup> COURS — *Généralités sur les enzymes. Principes et méthodes de l'histo-enzymologie.*
  - T. P. — Prélèvement et fixation. Coupes à congélation et au cryostat. Identification des tissus et des graisses.
- 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> COURS — *Les phosphatases.*
  - T. P. — Phosphatase alcaline  
Phosphatase acide  
Adénosine triphosphatase  
5-Nucléotidase

4<sup>e</sup> COURS — *Les estérases carboxyliques.*

T. P. — Acétylnaphtolestérase  
Acétylcholinestérase  
Butyrylcholinestérase

5<sup>e</sup> COURS — *Les glucidases.*

T. P. — Bêtaglycuronidase  
Phosphorylase

6<sup>e</sup> COURS — *Les peptidases.*

T. P. — Alanylaminopeptidase  
Leucylaminopeptidase

7<sup>e</sup> COURS — *Les enzymes oxydatives.*

T. P. — Cytochrome oxydase  
DPN diaphorase  
TPN diaphorase

8<sup>e</sup> COURS — *Les déshydrogénases.*

T. P. — Succinodéshydrogénase

9<sup>e</sup> COURS — *Les nucléases.*

T. P. — Désoxyribonucléase

10<sup>e</sup> COURS — *Applications de l'histo-enzymologie à l'expérimentation.*

T. P. — Analyse histo-enzymologique de l'équipement enzymatique d'organes.

Gilbert RUCART, M.D.,  
*assistant,*  
Département d'anatomie.

COURS AVANCÉ DE NEURO-PHYSIOLOGIE

Le Département de physiologie de la Faculté de médecine offrira annuellement un cours avancé de neuro-physiologie, à partir d'octobre 1962.

Le docteur Guy Lamarche assumera la direction de ce cours, qui comportera environ 15 périodes de 3 heures chacune.

Ce cours sera donné dans les laboratoires de physiologie, les samedis de 9 heures à midi.

*Objet :* En plus de la morphologie du système nerveux, le cours couvrira tous les aspects fonctionnels des structures nerveuses.

Un programme détaillé sera fourni sur demande.

*Éligibilité :* Tout médecin (neuropsychiatrie, neurochirurgie, neurologie, etc.) peut s'inscrire à ce cours, ainsi que tout étudiant gradué.

*Sanction :* Le cours sera sanctionné par un examen, et une attestation d'assistance au cours et de succès sera donnée à ceux qui auront satisfait à ces exigences académiques.

*Inscription :* On s'inscrit chez le docteur Lamarche, au Département de physiologie.

Docteur Roméo BLANCHET,  
*directeur du département.*

COURS AVANCÉ DE CYTOLOGIE

Un cours de cytologie sera offert, durant l'année académique 1962-63, à l'intention des étudiants gradués. Les étudiants qui désirent s'inscrire à ce cours sont priés de le faire le plus tôt possible.

Programme

1. Techniques couramment employées pour l'étude de la structure et de la biochimie cellulaire :
  - a) Diffraction des rayons-X ;
  - b) Microscopie ordinaire et microscopie électronique ;
  - c) Microspectrophotométrie ;
  - d) Autoradiographie ;
  - e) Cytochimie : principes généraux.
2. Bases physico-chimiques de l'interaction des macromolécules. Application à l'étude de certaines structures cellulaires.
3. Ultrastructure cellulaire :
  - a) Structure du noyau ;
  - b) Structure du cytoplasme.
4. Mitose et méiose.
5. Biochimie cellulaire :
  - a) Énergétique ;
  - b) Synthèse du DNA, RNA et des protéines.
6. Physiologie cellulaire : Étude des changements cytochimiques et morphologiques observés dans la cellule au cours de certains processus physiologiques.

J.-G. LAFONTAINE,  
*Département de pathologie.*

COURS DE RADIOCHIMIE

Un cours de base en radiochimie à l'intention des étudiants gradués ou des étudiants d'autres disciplines sera donné au second semestre de l'année académique 1962-63.

Il comprendra des leçons théoriques (cinq) et pratiques. L'horaire en sera publié plus tard.

Voici le programme :

COURS THÉORIQUES :

1. *Constitution élémentaire de la matière et notions d'isotopes.* — Docteur R. GHYS.
2. *Lois de la désintégration radioactive.* — Docteur R. GHYS.
3. *Interactions des particules avec la matière et caractéristiques des isotopes radioactifs usuels.* — Docteur L.-M. BABINEAU.
4. *Techniques de mesure des radiations au laboratoire.* — Docteur R. GHYS.
5. *Utilisation des isotopes pour le radiodiagnostic.* — Docteur R. GHYS.

## COURS PRATIQUE :

*Application pratique des radioisotopes aux mesures biologiques in vivo* (Par exemple : incorporation du  $Fe^{59}$  à l'hémoglobine). — Docteur L.-M. BABINEAU et R. GHYS.

## COURS AVANCÉ D'ENZYMOLOGIE

1962-1963

Le cours, destiné aux étudiants inscrits à l'École des gradués, sera donné le mercredi après-midi à 2 h. p.m. dans la salle 322.

En voici le programme :

Date	Sujets et professeurs
17 oct.	Introduction à l'enzymologie. — Docteur L. BERLINGUET.
24 oct.	Isolement des enzymes. — Docteur D. DUFOUR.
31 oct.	Techniques d'étude des enzymes. — Docteur J.-M. LOISELLE.
7 nov.	Techniques d'étude des enzymes. — Docteur J.-M. LOISELLE.
14 nov.	Cinétique enzymatique : introduction. — Docteur L. OUELLET.
21 nov.	Cinétique enzymatique : désactivation d'un enzyme. — Docteur L. OUELLET.
28 nov.	Cinétique enzymatique : étude des divers facteurs en jeu. — Docteur L. OUELLET.
5 déc.	Cinétique enzymatique : étude des divers facteurs en jeu. — Docteur L. OUELLET.
12 déc.	Cinétique enzymatique : conclusion. — Docteur L. OUELLET.
19 déc.	Réaction et système enzymatique. — Docteur F. MARTEL.
9 janv.	Illustration de la spécificité enzymatique. — Docteur A. LEMONDE.
16 janv.	Mécanisme d'action des enzymes. — Docteur L. BERLINGUET.
23 janv.	Inhibiteurs enzymatiques. — Docteur L.-M. BABINEAU.
30 janv.	Les co-facteurs enzymatiques. — Docteur J.-M. LOISELLE.
6 fév.	Les co-facteurs enzymatiques. — Docteur J.-M. LOISELLE.
13 fév.	Les co-facteurs enzymatiques. — Docteur J.-M. LOISELLE.
20 fév.	La structure chimique des enzymes. — Docteur L. BERLINGUET.
27 fév.	La bio-synthèse des enzymes. — Docteur N. K. SARKAR.
6 mars	Localisation des enzymes. — Docteur J.-G. LAFONTAINE.
13 mars	Effet des radiations et des hormones. — Docteur R. GHYS.

Manuel de consultation : *Enzymes*, M. DIXON et E. C. WEBB (Longmans).

## COURS DE BIOCHIMIE MÉDICALE

Prospectus 1962-1963

## Définition

Le nouveau curriculum en biochimie médicale a pour but de former des spécialistes aptes à assumer la direction d'un laboratoire de chimie clinique dans un hôpital et à faire de la recherche médicale en biochimie. Cette formation post-universitaire s'acquiert au moyen d'un entraînement poussé dans les sciences fondamentales et les techniques modernes employées dans les laboratoires hospitaliers.

## Cadre du cours

Le cours dure normalement quatre années. Il comprend la préparation d'une thèse en vue de l'obtention du grade de docteur ès sciences et un stage de deux semestres dans un laboratoire hospitalier. Durant cette période, le candidat est soumis à une scolarité qui peut varier de deux à trois ans et pendant laquelle il suit les cours décrits plus bas.

C'est le département de biochimie de la Faculté de médecine qui assume l'organisation et l'administration du cours. L'aspect académique est placé sous l'égide du Comité de biochimie et de physiologie de l'École des gradués qui impose une scolarité déterminée à chaque candidat selon sa formation antérieure et surveille le progrès de ses études, le tout selon les règlements de l'École des gradués.

## Diplôme

Tel que sanctionné par le Conseil universitaire et par l'École des gradués de l'Université Laval, le cours conduira au *doctorat ès sciences* avec la mention « Biochimie médicale ».

## Éligibilité

Les candidats doivent posséder le diplôme de docteur en médecine (M.D.) ou de bachelier ès sciences (B.S.) avec la mention chimie, biochimie, biologie ou toute autre discipline jugée équivalente par le Comité.

La spécialisation en biochimie médicale est évidemment accessible aux candidats qui ont déjà obtenu le grade de docteur ès sciences, à la condition, toutefois, que leur diplôme porte l'une des mentions ci-dessus.

Le Comité de biochimie et de physiologie de l'École des gradués décide en dernière instance

de l'admissibilité des candidats après l'examen de leur dossier académique.

### Équivalence

Les candidats qui présentent une attestation officielle d'études antérieures dans l'une ou dans l'autre des matières concernées et qui satisfont aux exigences du Comité de l'École des gradués, peuvent être exemptés de ces cours et obtenir les crédits équivalents.

### Inscription

Pour s'inscrire, on doit s'adresser, autant que possible avant le premier juin, au directeur du département de biochimie, Faculté de médecine, Université Laval, Québec, Canada.

On peut obtenir les formules de demande d'inscription, l'annuaire et les règlements de l'École des gradués en s'adressant au Secrétaire de l'École des gradués, Université Laval, Québec.

### Description des cours

GM-100 — SCIENCES MÉDICALES  
FONDAMENTALES  
Trois heures durant un semestre 30 unités

Ce cours est obligatoire pour les candidats qui n'ont pas une formation médicale.

Il comporte des notions essentielles et fondamentales en anatomie, en physiologie humaine, en pathologie générale, en hématologie, en bactériologie et qui devront être complétées par le candidat lui-même au moyen de lecture dirigées.

Le but de ces matières est de donner au candidat une meilleure compréhension de l'aspect clinique de la profession et de lui faciliter, en ce qui concerne l'hématologie, la bactériologie et l'anatomie pathologique, les contacts avec les autres disciplines du laboratoire hospitalier.

GM-101-L — LABORATOIRE  
DE SCIENCES MÉDICALES  
FONDAMENTALES  
Trois heures durant deux semestres 20 unités

Travaux pratiques pour accompagner le cours GM-100.

GM-102 — CHIMIE ANALYTIQUE  
Deux heures durant un semestre 20 unités

La chimie analytique est à la base de la plupart des méthodes utilisées dans les laboratoires de

chimie médicale. Cette matière du cours comprend une partie théorique où sont enseignés les principes de l'analyse d'après les méthodes volumétriques, gravimétriques colorimétriques, spectrophotométriques et autres.

GM-103-L — LABORATOIRE DE CHIMIE  
ANALYTIQUE  
Trois heures durant deux semestres 20 unités

Travaux pratiques pour accompagner le cours GM-102 et au cours desquels les techniques d'analyses chimiques les plus courantes sont employées.

L'entraînement dure plusieurs heures et il a pour but de parfaire, chez le candidat, le sens de la précision technique et de la critique objective des méthodes proposées.

GM-104 — CHIMIE ORGANIQUE  
Trois heures durant un semestre 30 unités

Étude des glucides, des lipides, des protéines, des stéroïdes, des vitamines et des hormones.

Ce cours présuppose la connaissance des propriétés fondamentales des composés organiques ainsi que des principales fonctions organiques et de leurs interactions.

GM-105 — BIOCHIMIE GÉNÉRALE  
Trois heures durant deux semestres 60 unités

Ce cours comprend l'étude complète et approfondie des métabolismes intermédiaires. Il comprend, de plus, l'étude des principes de la nutrition, de l'endocrinologie, de l'enzymologie et une étude poussée des grandes fonctions de la respiration, de la digestion et des émonctoires (voies d'élimination).

GM-106-L — LABORATOIRE DE BIOCHIMIE  
AVANCÉE  
Cent dix heures pendant un semestre 73 unités

Les principales techniques de la biochimie moderne sont utilisées : chromatographie sur colonne, radio-isotopes, respiration cellulaire étudiée avec le Warbourg, techniques enzymologiques, déterminations hormonales, déterminations de l'acidité stomacale, du phosphore dans le muscle, etc.

Les substances ainsi étudiées sont les acides aminés, les peptides, les hormones, les enzymes, les glucides, les vitamines et les lipides.



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

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

[https://www.banq.qc.ca/formulaires/formulaire\\_reference/index.html](https://www.banq.qc.ca/formulaires/formulaire_reference/index.html)

ou par téléphone **1-800-363-9028**

**Bibliothèque  
et Archives  
nationales**

**Québec** 