

TRIANGLE

Journal Sandoz des Sciences Médicales

Volume 9 Numéro 3 1969

Sommaire

René Théophile Hyacinthe Laennec 81

Articles originaux

Dr. Th. Grandjean
Le microcathétérisme cardiaque droit 82

Dr. P. Turner
Etude du mode d'action de substances médicamenteuses
à l'examen ophtalmologique 91

Notes de thérapeutique

Prof. S. Kullander et Dr. G. Rannevik
Diagnostic et traitement des infections des voies urinaires
au cours de la grossesse 98

Epreuves de diagnostic

Prof. R. Guthrie
Dépistage de la phénylcétonurie 104

Recherches de nos laboratoires

Mesure biologique de la sécrétion ectopique d'hormones
par des tumeurs malignes 110

Le monde scientifique

Murray L. Barr
et la découverte de la chromatine sexuelle 114

Il y a cinquante ans 117

Il y a cent ans 118



SANDOZ

tradition

de la recherche

TRIANGLE

Volume 9 Numéro 3 1969



René Théophile Hyacinthe Laennec

1781-1826

Il y a cent cinquante ans, en 1819, paraissait à Paris «De l'auscultation médiate, ou Traité du diagnostic des maladies des poumons et du cœur, fondé principalement sur ce mode d'exploration», ouvrage en deux volumes de René Théophile Hyacinthe Laennec, dont l'importance, pour l'évolution de la médecine clinique, allait être considérable. L'auteur traitait de l'emploi du stéthoscope de son invention, et de la signification des bruits qui y étaient perceptibles. La découverte de Laennec suscita néanmoins un enthousiasme partagé parmi ses confrères dont nombre craignaient une mécanisation de la médecine. Aussi, la voie menant au stéthoscope de bois avait-elle été longue. Bien que l'on eût, au 18^{ème} siècle, des notions d'anatomie pathologique et que l'on cherchât à faire correspondre chaque maladie à un substrat morphologique, on ne disposait guère de procédés techniques permettant de poser un diagnostic au lit du malade. La percussion avait été envisagée par Leopold Auenbrugger, à Vienne, en 1760, et, tombée dans l'oubli, l'idée en fut reprise, à Paris, par le baron Corvisart. Son élève, Laennec, l'avait complétée par l'auscultation directe qui, néanmoins, était parfois difficile à entreprendre. L'observation de deux enfants s'amusant aux extrémités d'une poutre, l'un à la frapper, l'autre à en écouter les sons qui s'y transmettaient, fit jaillir en Laennec le principe de l'application médicale de ce phénomène. Il découvrit le stéthoscope. (Portrait reproduit grâce à l'obligeance des Editions J.F. Lehmann, de Munich.)

Le microcathétérisme cardiaque droit

Nouvelles possibilités dans le domaine du diagnostic cardiologique et de la recherche clinique cardio-vasculaire

Dr. Th. Grandjean

Clinique Médicale Universitaire de Lausanne

Il y a quarante ans, le 13 septembre 1929, WERNER FORSSMANN⁸ entreprit sur lui-même le premier cathétérisme cardiaque humain, exploit qui lui valut, près de trois décennies plus tard, l'attribution du Prix Nobel. Dès 1941, COURNAND et son école⁴ introduisirent le cathétérisme cardiaque droit dans la routine du diagnostic cardiologique et dans celle des explorations fonctionnelles cardio-pulmonaires. L'importance acquise depuis lors par le cathétérisme cardiaque et par les techniques qui en ont été dérivées, est énorme: injections sélectives, dans le cœur ou dans les gros vaisseaux de la base, de substances de contraste radiologique ou d'indicateurs divers (chimiques, thermiques, radio-actifs, colorants, etc.), phonocardiographie intracardiaque, etc. Toutes ces techniques ont contribué à faire du cathétérisme cardiaque l'instrument de diagnostic et de recherches cliniques universellement adopté et incomparable par la précision et la quantité des renseignements qu'il est capable de fournir.

Méthodologie

Par «microcathétérisme» nous désignons le cathétérisme cardiaque droit à l'aide de sondes «flottées», qui, grâce à leur finesse et leur extrême souplesse, se laissent entraîner passivement par le seul courant sanguin veineux vers le cœur droit et l'artère pulmonaire. Ces derniers peuvent donc être cathétérisés à l'aveugle, sans contrôle radioscopique, à l'aide d'un procédé extraordinairement simple qui consiste à faire passer par la lumière d'une banale aiguille de ponction veineuse un tel microtube et à le faire avancer sur une longueur appropriée.

Le procédé n'est pas nouveau: il fut utilisé dès 1949 par FITZPATRICK et coll.⁹, puis par RUDOLPH et PAUL¹⁴, ZOHMAN et WILLIAMS¹⁰, DOTTER et STRAUBE⁵, BRADLEY², VOGEL et coll.¹³, BRANCATO et coll.³, et SNYDER et coll.¹⁵, tant chez l'animal que chez l'homme. Notre propre méthode^{9,11} ne se distingue de celle indiquée par BRADLEY² que par l'emploi d'une sonde («Pulmocath» Philips XM 5335/00) spécialement fabriquée pour les besoins du microcathétérisme cardiaque, qui en facilite considérablement les opérations, notamment le passage dans l'artère pulmonaire et le retrait d'échantillons sanguins, tout en améliorant la qualité des courbes de pression enregistrées.

Avantages

Plusieurs avantages essentiels confèrent au procédé une place de choix parmi la gamme des techniques d'investigation cardiologique.

1. Le traumatisme imposé au malade devient insignifiant: il consiste en une simple ponction veineuse, d'ailleurs rendue indolore par une anesthésie locale. La pénétration et la progression de la sonde jusque dans l'artère pulmonaire passent inaperçues du malade à tel point que le cathétérisme cardiaque peut être pratiqué à son insu. Entrepris par voie percutanée, le procédé ne lèse pas la veine d'accès, qui demeure ainsi disponible pour d'autres examens.

Grâce à ces avantages, les examens hémodynamiques peuvent être facilement répétés même de nombreuses fois chez un même malade sans inconvénients notables pour celui-ci, et être entrepris aussi en présence de cardiopathies ou d'états

cliniques qui, jusqu'à présent, n'entraient pas dans le cadre des indications habituelles du cathétérisme cardiaque.

2. La fréquence des arythmies déclenchées par le microcathétérisme cardiaque est nettement et significativement moins élevée que pour les techniques conventionnelles, pour lesquelles on l'estime à 3% des examens¹⁸. En dehors des extrasystoles occasionnellement déclenchées par le passage de la microsonde dans le ventricule droit, nous n'avons enregistré aucune arythmie cardiaque proprement dite au cours de plus de 350 microcathétérismes que nous avons pratiqués.

Sa remarquable innocuité rend le microcathétérisme praticable même chez des malades gravement atteints (infarctus récent du myocarde, myocardites aiguës, embolie pulmonaire récente, intervention chirurgicale récente à cœur ouvert, etc.), chez lesquels le cathétérisme cardiaque conventionnel aurait été dangereux ou contre-indiqué. Il en résulte qu'un certain nombre de maladies cardio-vasculaires, jusqu'à présent rarement étudiées par cathétérisme cardiaque, pourront l'être plus en détail².

3, 7, 15, 10

3. Le procédé est accessible à n'importe quel service hospitalier ou à n'importe quelle policlinique, voire au médecin praticien, en raison, notamment, de l'absence d'un contrôle radiologique. Nous avons tiré un bénéfice particulièrement fructueux de cette possibilité en faisant, à notre cabinet de consultation privé, plus de 150 microcathétérismes cardiaques droits chez 130 malades atteints de cardiopathies organiques les plus diverses¹¹.

Cette formule nouvelle, à notre connaissance inédite du diagnostic cardiologique, paraît applicable chez 85% de tous les malades dont le cas exige une exploration hémodynamique par un cathétérisme cardiaque, et chez 70% des malades devant subir une opération du cœur¹¹. Elle évite au malade non seulement l'hospitalisation et une interruption de travail, mais même tout déplacement vers un institut ou un laboratoire spécialisé.

4. En médecine hospitalière, le microcathétérisme cardiaque droit ouvre la possibilité de mesures hémodynamiques au long cours.

Champ d'application et limites

Le microcathétérisme ne fournit qu'une partie de l'information habituellement demandée au cathétérisme cardiaque et ne saurait donc remplacer les méthodes conventionnelles dans toutes leurs indications. Il permet cependant la mesure précise de toutes les pressions régnant dans les cavités cardiaques droites, l'artère pulmonaire et le système artériel périphérique, au repos comme à l'effort.

Malgré les dimensions réduites (diamètre extérieur de moins de 0,9 mm) du microcathéter que nous utilisons, le retrait répété d'échantillons sanguins est aisé (à raison de 2 ml/min), ce qui rend possible toutes les études hémodynamiques par oxymétrie: calcul du débit cardiaque au repos et à l'effort selon le principe de Fick, calcul des shunts gauche-droit intra-cardiaques, etc. Le microcathétérisme cardiaque convient à l'examen des cardiopathies congénitales simples telles que communications inter-ventriculaires ou inter-auriculaires, persistance du canal artériel de Botal, sténoses valvulaires ou sous-valvulaires pulmonaires, etc. Il se prête bien à l'étude du cœur pulmonaire, aigu ou chronique, ou des hypertensions artérielles pulmonaires, la mesure des pressions dans la petite circulation et les cavités cardiaques droites permettant une appréciation complète et précise de l'état fonctionnel du cœur droit. Enfin, il fournit des renseignements très précieux sur l'état fonctionnel du cœur gauche dans la grande majorité des cas, malgré l'absence de mesures directes dans les cavités cardiaques gauches.

Ainsi, la mesure de la pression artérielle pulmonaire diastolique permet une estimation indirecte, néanmoins très valable et relativement précise, de la pression de remplissage du ventricule gauche dans la plupart des cas. En effet, en l'absence d'une artériopathie pulmonaire hypertensive ou d'un barrage auriculaire gauche ou mitral, les pressions artérielle et veineuse pulmonaires et ventriculaire gauche tendent à s'égaliser vers la fin de la diastole, le débit pulmonaire étant surtout systolique¹². Par ailleurs, le travail du ventricule gauche peut être mesuré à partir du débit (déterminé par la méthode de Fick) et de la pression artérielle périphérique systoliques. Par conséquent, le microcathétérisme cardiaque permet d'estimer avec précision deux paramètres essentiels pour l'apprécia-

tion de l'état fonctionnel du cœur gauche: le travail systolique du ventricule gauche et la pression de remplissage télédiastolique à partir de laquelle le ventricule gauche effectue ce travail, au repos comme à l'effort (fig. 1)¹¹.

Cependant, l'information fournie par le microcathétérisme cardiaque est habituellement insuffisante pour le diagnostic des malformations cardiaques congénitales complexes, telles que les malformations cyanogènes, par exemple. Le procédé ne permet pas l'étude des gradients de pression artérioveineux pulmonaires et se prête donc mal à l'étude des cardiopathies telles que la sténose mitrale ou le complexe d'Eisenmenger qui s'ac-

compagnent de résistances artériolaires pulmonaires pathologiques ou des cardiopathies associées à une pneumopathie indépendante susceptible de produire une artériopathie pulmonaire hypertensive. Dans tous ces cas, le microcathétérisme cardiaque permet seulement l'appréciation de l'effet global des facteurs pathologiques en présence, sans que l'on parvienne à discerner les effets spécifiques de la cardiopathie et de l'artériopathie pulmonaire.

En dépit de ces quelques limitations, le microcathétérisme cardiaque paraît ouvrir de nombreuses possibilités nouvelles, dont quelques-unes seront illustrées par les exemples ci-après.

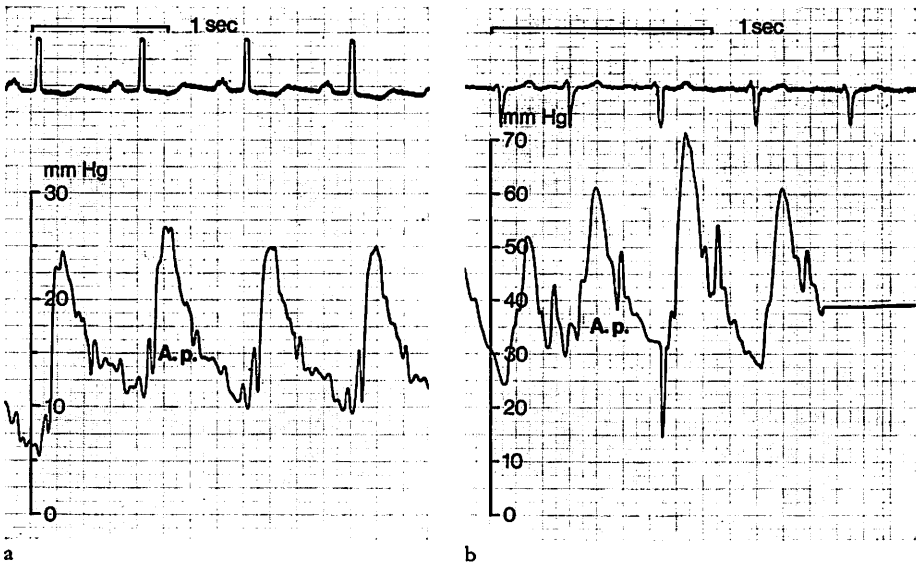


Fig. 1: Utilisation du microcathétérisme cardiaque pour le dépistage de l'insuffisance cardiaque gauche.

a) Pression artérielle pulmonaire (A. p.) chez un homme de 66 ans, atteint d'un vice aortique combiné. Le microcathétérisme cardiaque a permis de mesurer un indice cardiaque de 2,6 l/min/m², et un indice systolique à 32 ml/sec/m², tandis que la pression artérielle pulmonaire diastolique se situe à l'extrême limite supérieure de la normale. Le vice aortique n'a donc engendré qu'une insuffisance ventriculaire gauche discrète. Le malade fut opéré un mois après cet examen. Il décéda durant les suites post-opératoires d'une embolie artérielle. L'autopsie confirma l'absence de signes anatomiques d'une insuffisance interstitielle.

b) Pression artérielle pulmonaire (A. p.) enregistrée chez un homme de 54 ans, atteint d'un vice aortique gravement décompensé. Le microcathétérisme cardiaque révèle un indice systolique fortement abaissé à 23 ml/sec/m², et une pression artérielle pulmonaire diastolique comprise entre 30 et 35 mm Hg. Le malade est décédé, 8 semaines après cet examen, d'une insuffisance cardiaque gauche progressive, résistant à la thérapeutique.

Examens en série chez le même malade

Si le cathétérisme cardiaque conventionnel est incomparable par la richesse et la précision de l'information sémiologique qu'il fournit, son coût en personnel qualifié et en équipements techniques ainsi que la charge psychique qu'il impose au sujet examiné sont tels qu'il ne peut s'appliquer qu'à une catégorie limitée de malades, et cela à un nombre restreint de reprises. Cette restriction n'a pas une très grande importance pour le diagnostic des malformations cardiaques congénitales, dans lesquelles les perturbations hémodynamiques ne varient que lentement au cours du temps. Il n'en est pas de même pour les cardiopathies acquises, surtout celles du cœur gauche, où les conditions circulatoires et l'état fonctionnel cardiaque peuvent varier à l'extrême, à tel point qu'un cathétérisme cardiaque unique, pratiqué 2 à 3 mois avant une opération chirurgicale correctrice, par exemple, n'a

qu'une valeur limitée pour ce qui est de prédire le risque opératoire d'une telle intervention.

La figure 2 montre les pressions artérielle et capillaire pulmonaires enregistrées à 10 semaines d'intervalle chez un malade de 54 ans, atteint d'insuffisance aortique massive. Quelques jours après le second bilan, témoin de l'amélioration importante d'un état initialement peu compatible avec l'intervention, le malade a subi avec succès et sans complications notables la mise en place d'une prothèse valvulaire de Starr-Edwards.

La figure 3 montre deux bilans hémodynamiques successifs pratiqués par microcathétérisme cardiaque chez un homme de 70 ans, atteint de rétrécissement aortique calcifié serré, ayant produit de nombreux épisodes d'œdème pulmonaire et un syndrome psycho-organique important, probablement par petit débit cardiaque. Le premier examen, entrepris après 4 semaines de traitement médical conservateur en milieu hospitalier, montre que, malgré la disparition complète des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, il persiste une insuffisance

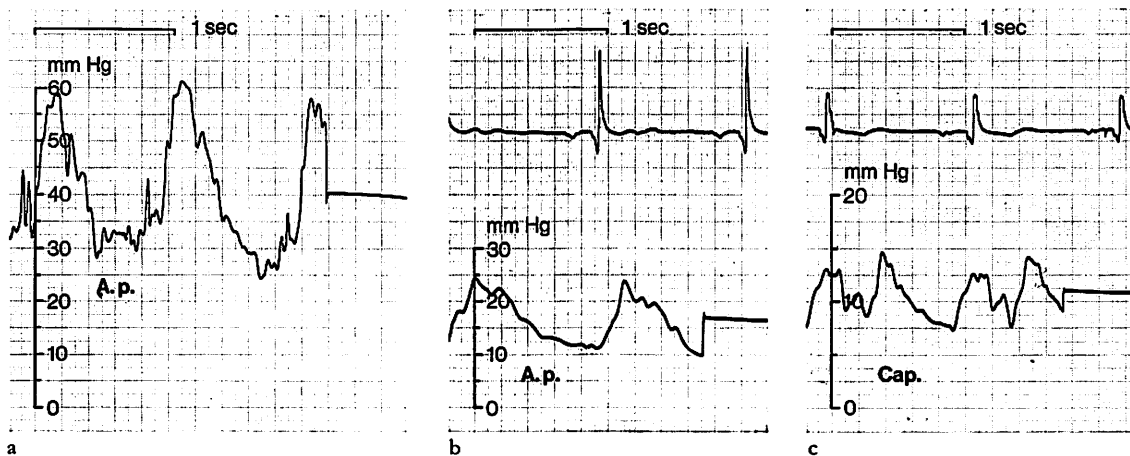


Fig. 2: Intérêt de bilans hémodynamiques répétés à bref intervalle.

a) Mesure de pression artérielle pulmonaire (A.p.) chez un malade de 54 ans souffrant d'une insuffisance valvulaire aortique massive décompensée. Importante décompensation ventriculaire gauche caractérisée par une élévation de la pression artérielle pulmonaire diastolique de l'ordre de 30 mm Hg. Indice systolique abaissé à 26 ml/sec/m².

b) et c) Pressions artérielle pulmonaire (A.p.) et capillaire pulmonaire (Cap.) enregistrées chez le même malade au terme d'une longue période de préparation médicale pré-opératoire de 12 semaines (repos strict, digitalisation plus poussée). La pression artérielle pulmonaire diastolique est tombée à 11 mm Hg, tandis que l'indice systolique est monté à 34 ml/sec/m². Ce second microcathétérisme cardiaque fournit une mesure quantitative de l'amélioration obtenue, et les paramètres hémodynamiques enregistrés au cours de ce dernier examen sont seuls déterminants pour apprécier le risque opératoire réel.

ventriculaire gauche incompatible, à cet âge, avec une opération à cœur ouvert. Alors que rien n'avait changé dans l'état clinique du malade, un second microcathétérisme, pratiqué 3 semaines ½ plus tard, révéla un état fonctionnel cardiaque gauche bien meilleur. Le malade fut alors opéré

avec succès et put quitter la clinique 26 jours plus tard, considérablement amélioré. Il convient de souligner qu'aucun signe clinique, radiologique ou électrocardiographique n'avait permis de soupçonner cette amélioration que seul le microcathétérisme cardiaque a mise en évidence.

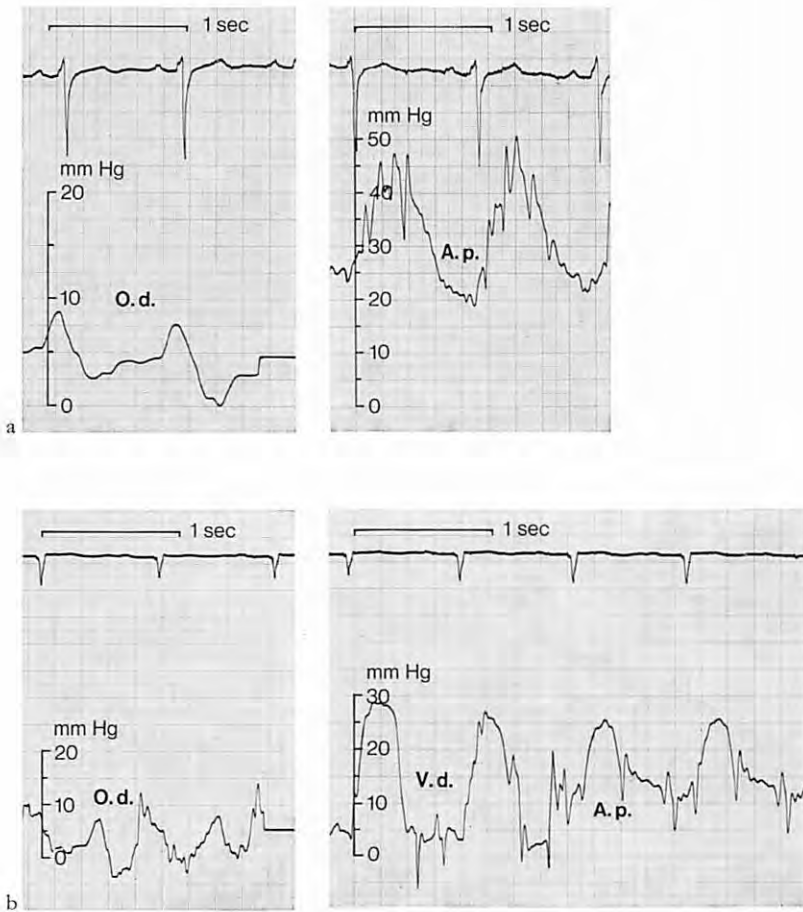


Fig. 3: Pressions enregistrées dans l'artère pulmonaire (A.p.), le ventricule droit (V.d.) et l'oreillette droite (O.d.) à 3 ½ semaines d'intervalle chez un homme de 70 ans atteint de sténose valvulaire aortique calcifiée serrée.

a) Pression artérielle pulmonaire diastolique voisine de 22 mm Hg; indice cardiaque abaissé à 1,9 l/min/m². Le malade est jugé inopérable.

b) Indice cardiaque nettement moins pathologique, à 2,4 l/min/m²; pressions considérablement plus basses dans le ventricule droit et l'artère pulmonaire. Le malade est opéré avec succès. A noter également que la pression auriculaire droite fut identique lors des deux examens (5 mm Hg): l'absence de stase veineuse, respectivement une valeur normale de la pression veineuse centrale, ne permettent nullement de dégager des conclusions valables sur la présence ou l'absence d'une insuffisance cardiaque. Le diagnostic de cette dernière exige au minimum une mesure de pression dans l'artère pulmonaire.

Dans les exemples choisis, le microcathétérisme cardiaque n'a jamais fourni qu'une appréciation indirecte de la fonction du cœur gauche. Mais les bilans hémodynamiques ainsi répétés à brefs intervalles ont permis une appréciation finalement meilleure des perturbations physiopathologiques et des réserves fonctionnelles cardiaques, et paraissent avoir abouti à des conclusions thérapeutiques plus nuancées que n'aurait permis un cathétérisme cardiaque conventionnel unique, si complet fût-il.

Extension des indications du cathétérisme cardiaque

De nos jours encore, le diagnostic des insuffisances cardiaques peut être fort malaisé, surtout pour celles du cœur gauche. En effet, les râles humides perceptibles à l'auscultation pulmonaire, qui traduisent l'état congestif du poumon, font le plus souvent défaut dans les formes chroniques de défaillance cardiaque gauche. Les signes radiologiques de stase pulmonaire (dilatation des veines pulmonaires des lobes supérieurs, lignes de Kerley, stase périhilaire, etc.) n'apparaissent qu'aux stades avancés de l'état congestif pulmonaire. Le diagnostic d'insuffisance cardiaque gauche se fonde donc avant tout sur certains signes cardiologiques

de souffrance myocardique (galops protodiastoliques ou présystoliques gauches, signes électrocardiographiques d'atteinte ou de surcharge ventriculaire gauche, agrandissement radiologique de la silhouette cardiaque, signes phono-mécano-cardiographiques, tels ceux utilisés, par exemple, par WEISSLER et coll.¹⁷⁾ ainsi que sur la notion anamnestique de dyspnée d'effort ou d'orthopnée. Malheureusement, ces symptômes sont peu fidèles, inconstants, et parfois même très trompeurs, conformément aux deux exemples des figures 4 et 5. La figure 4 montre les pressions artérielles pulmonaires enregistrées au repos et sous un effort léger chez une femme de 29 ans, atteinte dès l'âge de 9 ans d'une insuffisance mitrale post-rhumatismale. Pendant l'âge scolaire, l'adolescente fut exclue des leçons de culture physique et de toute pratique de sports. D'interdiction en interdiction, l'isolement affectif et social de la jeune fille s'accrut; elle devint également de plus en plus dyspnéique et fut, à 24 ans, mise au régime sans sel et aux digitales. Or, un microcathétérisme cardiaque (fig. 4) effectué lorsque la malade avait déjà 29 ans montra des conditions hémodynamiques entièrement normales au repos comme à l'effort, auquel la malade se révéla d'ailleurs très inadaptée pour des raisons exclusivement extracardiaques. Toutes les mesures

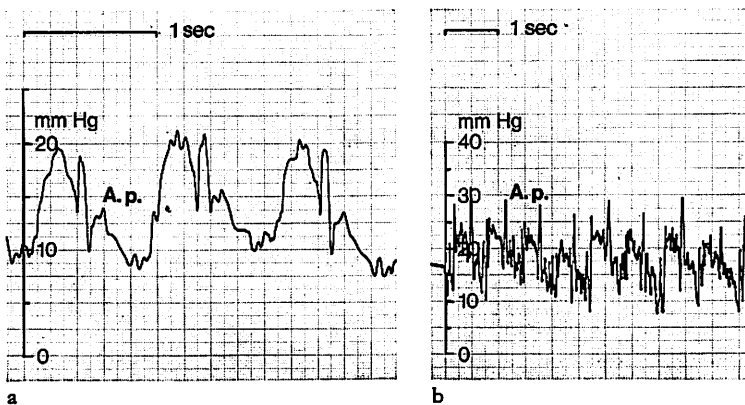


Fig. 4: Pressions artérielles pulmonaires (A. p.) enregistrées (a) au repos et (b) au cours d'un exercice musculaire à la charge de 50 watts chez une femme de 29 ans atteinte de maladie mitrale minime. Pendant 13 ans, cette malade est traitée pour «insuffisance cardiaque» par régime sans sel, cardiotoniques et restrictions draconiennes des activités physiques. Le microcathétérisme cardiaque montre cependant l'absence de toute anomalie hémodynamique au niveau de la petite circulation, au repos comme à l'effort. Le diagnostic d'insuffisance cardiaque est erroné et les mesures médicales longtemps imposées à cette jeune femme ont probablement été inutiles.

médicales ordonnées pendant près de deux décennies avaient donc été vaines, dénuées de fondement, et nuisibles puisqu'elles avaient été à l'origine d'une névrose cardiaque grave.

L'inverse est montré par l'exemple illustré à la figure 5. Chez un ingénieur de 40 ans, un examen médical systématique révèle une cardiomégalie et un bloc de branche gauche, d'étiologie incertaine, probablement post-myocarditiques. L'affection cardiaque était demeurée complètement muette et ce malade n'avait jamais ressenti la moindre dyspnée d'effort. Or, le microcathétérisme cardiaque a montré une insuffisance cardiaque gauche nette au repos déjà, devenant impressionnante au cours d'un exercice musculaire modéré à la charge de 1 watt/kg seulement.

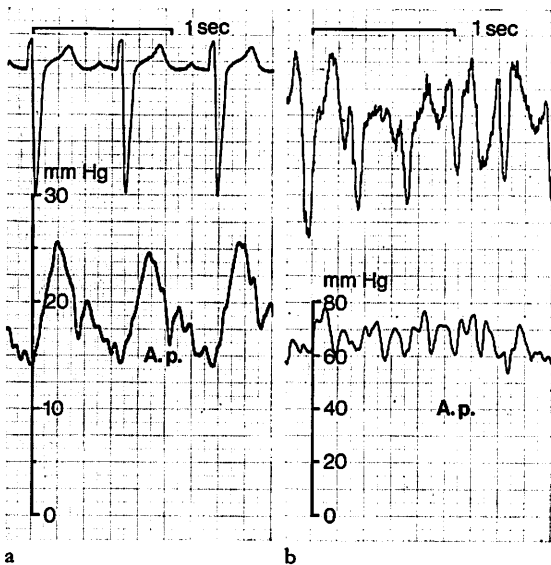


Fig. 5: Difficultés du diagnostic d'insuffisance cardiaque gauche. Pressions artérielles pulmonaires (A.p.) enregistrées (a) au repos et (b) au cours d'un effort modéré de 1 w/kg chez un malade de 40 ans, porteur d'une cardiomyopathie d'étiologie indéterminée (peut-être post-myocarditique), muette sur le plan de la symptomatologie clinique. En particulier, ce malade ne se plaignait d'aucune dyspnée d'effort. Au repos déjà, la pression télédiastolique pulmonaire est à 15 mm Hg. L'épreuve ergométrique montre qu'au cours d'un effort moyen seulement, il se produit une décompensation ventriculaire gauche majeure avec élévation des pressions dans la petite circulation, dépassant largement la pression-seuil de l'œdème pulmonaire.

Ces deux exemples montrent avec quelle prudence il convient d'interpréter le symptôme de dyspnée d'effort, combien la relation entre ce symptôme et le degré d'insuffisance cardiaque gauche est instable et infidèle et soulignent l'importance de fonder ce diagnostic sur des mesures précises.

Mesure prolongée en chirurgie cardiaque

Grâce à ses dimensions réduites, à son extrême souplesse et à sa composition chimique parfaitement neutre, le microcathéter utilisé peut être laissé à demeure dans l'artère pulmonaire pendant une période très longue sans inconvénients notables pour le malade, et il devient facile d'observer pendant plusieurs jours ou même plusieurs semaines, l'évolution de paramètres hémodynamiques tels que le débit cardiaque et la pression artérielle pulmonaire. Il n'est même pas nécessaire de connecter le microcathéter laissé en place dans l'artère pulmonaire à une perfusion continue, le rinçage permanent de la sonde n'étant pas indispensable. Il suffit de remplir sa lumière d'un soluté richement hépariné (500 UI/ml) et de fermer son embout par un robinet, pour en préserver la perméabilité entre les mesures successives.

Cette forme de «cathétérisme cardiaque droit continu» permettra certainement d'entreprendre de nombreuses études sur les cardiopathies aiguës et chroniques, leurs répercussions fonctionnelles, leurs évolutions et les effets des traitements mis en œuvre ou des médicaments administrés^{2, 3, 7, 10, 12, 15, 16}. Depuis trois ans, nous utilisons cette technique de mesure continue de la pression artérielle pulmonaire pour améliorer notre appréciation clinique de l'état fonctionnel cardiaque pré- et post-opératoire en chirurgie cardiaque¹⁰ ou dans celle de l'infarctus du myocarde¹².

Par l'expérience acquise au centre de chirurgie cardiaque dirigé par le Prof. C. Hahn, nous avons appris que la mortalité per- et post-opératoire par la mise en place de prothèses valvulaires aortiques et mitrales¹ peut être significativement réduite si les malades subissent une préparation pré-opératoire adéquate par un traitement médical suffisamment prolongé (fig. 2 et 3), mais surtout si l'insuffisance cardiaque qui complique fréquemment

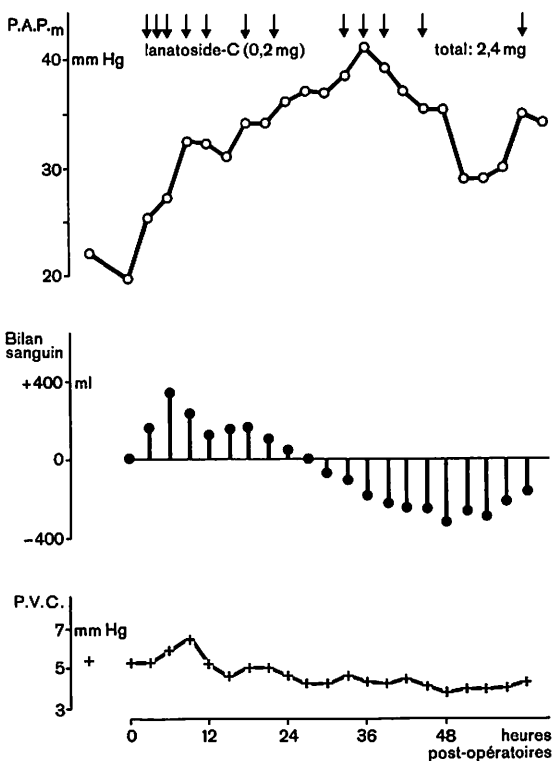


Fig. 6: Pression artérielle pulmonaire moyenne (P.A.P.m) et pression veineuse centrale (P.V.C.) enregistrées à l'aide d'un microcathétérisme cardiaque droit continu pendant la période post-opératoire chez un malade de 61 ans atteint d'insuffisance mitrale massive sur rupture de cordages après endocardite mitrale septique. Au cours des 12 premières heures post-opératoires, la pression artérielle pulmonaire s'élève d'une valeur sub-normale de 20 mm Hg à une valeur franchement pathologique de 33 mm Hg, indiquant l'apparition d'une insuffisance cardiaque gauche. La mise en œuvre d'une digitalisation rapide et massive et la création d'un bilan sanguin négatif correspondant à une saignée d'environ 700 ml au cours de 36 heures ralentissent l'ascension de la pression artérielle pulmonaire, mais le cap critique n'est franchi que 36 heures après l'opération, après que le malade eut reçu rapidement 2 mg de lanatoside C. On réalise aisément que toute administration abusive de liquides ou de sang entre la 24ème et la 48ème heure post-opératoire n'aurait pas manqué de déclencher, chez ce malade, un œdème pulmonaire probablement fatal. La surveillance continue de la pression veineuse centrale n'est alors que de peu de secours: cette pression est demeurée normale et invariable au cours de tout cet épisode extrêmement critique. La surveillance continue de la pression artérielle pulmonaire au moyen d'un microcathétérisme cardiaque continu permet une amélioration considérable de la précision des mesures thérapeutiques après une opération, et une réduction significative de la mortalité post-opératoire en chirurgie cardiaque.

de telles opérations, soit dès le début de la narcose, soit plus souvent au cours des 48 premières heures post-opératoires, est détectée suffisamment tôt et traitée avec assez d'énergie. En effet, la défaillance myocardique semble être demeurée la cause la plus fréquente de la mortalité opératoire dans ces cas. Mais le diagnostic précoce de cette insuffisance cardiaque est difficile, car les éléments d'appréciation habituels sont brouillés du fait de l'intervention. La mesure continue de la pression veineuse centrale n'est que de peu de secours: elle peut demeurer normale et invariable même en présence d'une insuffisance ventriculaire gauche considérable. La mesure continue de la pression artérielle pulmonaire à l'aide d'un microcathéter passé et laissé en place dans l'artère pulmonaire à la veille de l'opération, constitue un moyen extrêmement efficace pour apprécier à chaque instant et avec précision l'état fonctionnel du cœur. Comme le montre l'exemple de la figure 6, il est ainsi possible de reconnaître dès ses premiers stades l'insuffisance cardiaque redoutée et de l'enrayer efficacement par

des moyens thérapeutiques appropriés, tels que restriction de l'apport liquidien ou sanguin, administration de cardiotoniques en quantités suffisantes, etc.

Conclusions

À dessein, nous nous sommes contentés de souligner quelques-uns des aspects du «microcathétérisme cardiaque», ceux qui nous paraissent lui conférer sa place si particulière parmi les autres techniques d'investigations cardiologiques. C'est à dessein aussi que nous avons limité le choix des exemples présentés à des cas de cardiopathies gauches. En effet, les maladies du cœur gauche, notamment les valvulopathies aortiques et mitrales, sont classiquement analysées à l'aide de cathétérismes cardiaques gauches conventionnels ou combinés, jugés seuls capables de fournir un bilan complet et fidèle des perturbations physiopathologiques en présence. Le microcathétérisme car-

diague, variante du cathétérisme droit isolé, ne peut naturellement fournir aucune mesure directe dans les cavités cardiaques gauches. Mais il ouvre une possibilité nouvelle du plus grand intérêt, celle de permettre la répétition des bilans hémodyna-

miques à brefs intervalles chez le même malade, ce qui peut aboutir à des appréciations cliniques parfois même plus nuancées que ne le permettent les mesures d'un seul et unique cathétérisme conventionnel.

Bibliographie

- ¹ BEALL A. C. jr., BLOODWELL R. D., BRICKER D. L., OKIES J. E., COOLEY D. A., DeBAKEY M. E.: *Amer. J. Cardiol.* 1969, 23, 250. - ² BRADLEY R. D.: *Lancet* 1964, ii, 941. - ³ BRANCATO R. W., WEINSTEIN L., CANETE D. R., PALLINI C. A., ANTONIUS N. A.: *Circulation* 1965, 32, Suppl. 2, 57. - ⁴ COURNAND A., RANGES H. A.: *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 1941, 46, 462. - ⁵ DOTTER C. T., STRAUBE K. R.: *Amer. J. Roentgenol.* 1962, 88, 27. - ⁶ FITZPATRICK H. F., SCHNABEL T. G. jr., PETERSON L. H.: *Fed. Proc.* 1949, 8, 46. - ⁷ FLUCK D. C., VALENTINE P. A., TREISTER B., HIGGS B., REID D. N., STEINER R. E., MOUNSEY J. P. D.: *Brit. Heart J.* 1967, 29, 748. - ⁸ FORSSMANN W.: *Klin. Wschr.* 1929, 8, 2085. - ⁹ GRANDJEAN T.: *Cardiologia (Basel)* 1967, 51, 184. - ¹⁰ GRANDJEAN T., HAHN C.: *Cardiologia (Basel)* 1967, 50, 221. - ¹¹ GRANDJEAN T.: Valeur du micro-cathétérisme cardiaque droit dans le diagnostic des cardiopathies organiques. *Schweiz. med. Wschr.* (à paraître). - ¹² GRANDJEAN T., ENRICO J. F., POLI S., KINSBERGEN M., MOSER J., PERRET C.: Valeur de la pression veineuse centrale dans la surveillance de l'infarctus du myocarde. *Schweiz. med. Wschr.* (à paraître). - ¹³ KALTMAN A. J., HERBERT W. H., CONROY R. J., KOSSMAN C. E.: *Circulation* 1966, 34, 377. - ¹⁴ RUDOLPH A. M., PAUL M. H.: *J. appl. Physiol.* 1957, 10, 327. - ¹⁵ SNYDER J. R., MARCUS H. S., GOODWIN R. S., RYAN J. M., WOOLEY C. F.: *Circulation* 1965, 32, Suppl. 2, 199. - ¹⁶ VOGEL J. H. K., KELMINSON L. L., COTTON E. K.: *Amer. Heart J.* 1965, 70, 429. - ¹⁷ WEISSLER A. M., HARRIS W. S., SCHOENFELD C. D.: *Amer. J. Cardiol.* 1969, 23, 577. - ¹⁸ WENNEVOLD A., CHRISTIANSEN I., LINDENEG O.: *Amer. Heart J.* 1965, 69, 173. - ¹⁹ ZOHMAN L. R., WILLIAMS M. H. jr.: *Amer. J. Cardiol.* 1959, 4, 373.

Etude du mode d'action de substances médicamenteuses à l'examen ophtalmologique

Dr. P. Turner

Clinical Pharmacology Division, Medical Professorial Unit, St. Bartholomew's Hospital, Londres

Les études pharmacologiques chez l'homme, notamment de médicaments agissant au niveau des neurones et des récepteurs végétatifs, ont été limitées par l'absence de modèles à la fois sûrs et acceptables par le sujet soumis à l'expérience ou le malade. Nos connaissances des recherches sur le système cardiovasculaire se sont considérablement enrichies et les études portant sur certains tronçons du réseau vasculaire, tels que celui de l'avant-bras, sont plutôt sans danger, alors que les expériences visant à mesurer des modifications plus générales, comme la tension artérielle ou le débit cardiaque, doivent inciter à une certaine réserve. Cette remarque convient particulièrement à la mesure des réponses vasopressives aux amines sympathicomimétiques et aux cas où ces effets sont potentialisés par des agents bloquant les neurones adrénérgiques. On peut enregistrer, ainsi, des élévations alarmantes et risquées de la tension artérielle. Compte tenu aussi de la réticence naturelle que certaines personnes éprouvent à participer de manière répétée à des études de ce genre, il est donc difficile d'établir, grâce à ces techniques, une comparaison valable de substances médicamenteuses. On a fait appel depuis fort longtemps à l'œil humain, surtout à la pupille, comme témoins de l'action et des interactions des composés cholinergiques et anticholinergiques. La pupille est, à ce propos, un organe idéal. Innervée à la fois par des fibres sympathiques et parasympathiques, il est facile d'en mesurer les variations de diamètre, par un procédé photographique ou par d'autres méthodes. Les réponses aux agents cholinergiques et aux amines sympathicomimétiques sont constantes au cas où les expériences sont répétées dans les mêmes conditions.

La possibilité de recourir à la pupille humaine pour étudier l'action et les interactions des substances bloquant les neurones et les récepteurs adrénérgiques a été envisagée dès que l'on s'est aperçu que

l'instillation locale de guanéthidine offrait des avantages dans deux affections ophtalmiques au moins:

1. Le glaucome. L'instillation d'un collyre de guanéthidine à 10% abaisse la pression intra-oculaire¹¹ dans un grand nombre de cas. L'avantage de cette substance par rapport à des agents cholinergiques, comme la pilocarpine, est de ne pas influencer la fonction d'accommodation.

2. La rétraction de la paupière supérieure en cas d'hyperthyroïdie. Il a été constaté, par SNEDDON et TURNER¹², que l'instillation quotidienne d'un collyre de guanéthidine à 10% entraînait une réduction marquée de la largeur de la fente palpébrale chez les hyperthyroïdiens présentant une rétraction de la paupière supérieure et qu'elle soulageait l'irritation qui l'accompagne, ce qui a été confirmée ultérieurement par d'autres auteurs^{2,4}. Le propranolol à 2% a donné des résultats inconsistants et la débrisoquine à 2% s'est montrée inefficace.

En plus d'une diminution de la largeur de la fente palpébrale, la guanéthidine a provoqué un myosis et des modifications de la réponse pupillaire aux amines sympathicomimétiques, modifications qui ont été étudiées, par la suite, plus en détail.

Méthode expérimentale

Il existe plusieurs méthodes permettant de mesurer les réactions pupillaires. Si l'on veut enregistrer des variations rapides du diamètre tout en observant la réactivité de la pupille à la lumière et à l'obscurité, la pupillographie à l'infrarouge est incontestablement la méthode de choix^{7,9,18}. Pour l'étude de réponses plus lentes, il convient souvent d'y recourir et les méthodes photographiques plus simples suffisent amplement. Au cours de nos travaux, les yeux des patients ont été photogra-



Fig. 1: Patient ayant reçu, dans l'œil droit, des gouttes de guanéthidine à 5 %, deux fois par jour, pendant trois jours. Photographie prise 30 minutes après l'instillation, dans les deux yeux, d'éphédrine à 2 %. Abolition de la mydriase éphédrinique dans l'œil traité au préalable à la guanéthidine.

phiés, dans des conditions d'éclairage standard, dans une petite pièce de près de 2 mètres de long et de 1 mètre de large dont les murs étaient peints en blanc. Les sujets sont assis au bord d'une table où est disposé un appui-tête, de façon que leur position soit constante et qu'ils puissent reprendre la même. Les deux yeux sont photographiés à l'aide d'un appareil reflex mono-objectif monté sur un support mobile et muni d'un soufflet placé à 50 cm de l'appui-tête. L'objectif de l'appareil a été

pré-réglé et celui-ci doit donc être déplacé pour la mise au point. Le grossissement est ainsi toujours de $2\times$ lorsque les pupilles se trouvent dans le plan focal. Les négatifs sont projetés sur un écran blanc, de manière que le grossissement final soit de $8\times$. Comme diamètre pupillaire, on a choisi le diamètre transversal, mesuré au millimètre près et exprimé, soit par cette valeur, soit en pour-cent de l'augmentation par rapport à la valeur notée auparavant. On a obtenu les réponses mydriatiques

Tableau 1: Classification des amines sympathicomimétiques selon leur action essentiellement directe ou indirecte, en fonction de leurs effets sur la pupille et la largeur de la fente palpébrale, après un traitement local continu à la guanéthidine à 10 %.

Amine	Concentration %	Mode d'action	Mydriase		Largeur de la fente palpébrale	
			avant	après	avant	après
amphétamine racémique	1	indirect	présente	absente	augmentée	pas de changement
phenmétrazine	2	indirect	présente	absente	augmentée	pas de changement
hydroxy-amphétamine	1	indirect	présente	absente	augmentée	pas de changement
éphédrine	1	intermédiaire	présente	très discrète	augmentée	pas de changement
méthoxamine	2	direct	présente	potentialisation	augmentée	potentialisation
phényléphrine	5	direct	discrète	potentialisation	augmentée	potentialisation
adrénaline	1	direct	discrète	potentialisation	augmentée	potentialisation



Fig. 2: Autre patient ayant reçu de la guanéthidine dans l'œil droit durant 3 jours. Photographie prise 30 minutes après l'instillation, dans les deux yeux, de phényléphrine à 5 %. Potentialisation de la mydriase dans l'œil préalablement traité.

standard aux amines sympathicomimétiques en photographiant les yeux avant et après l'instillation, à 5 minutes d'intervalle, durant une demi-heure, d'une goutte de la substance dans le sac conjonctival de l'un des deux yeux.

Interactions entre la guanéthidine et les amines sympathicomimétiques

Les sujets étudiés étaient des hyperthyroïdiens souffrant d'une rétraction unilatérale de la paupière et traités par l'instillation, dans l'œil atteint, d'un collyre de guanéthidine à 10 %. Quatre patients au moins ont été testés à l'aide de chacune des sept amines (tableau 1).

Il apparaît que les amines peuvent être divisées en deux groupes en fonction de leurs interactions avec la guanéthidine. La mydriase produite dans l'œil témoin par l'éphédrine, l'hydroxyamphétamine, l'amphétamine racémique et la phénmétrazine a été abolie par la guanéthidine (fig. 1 et 3). En revanche, l'effet mydriatique de la méthoxamine, de l'adrénaline et de la phényléphrine est très nettement potentialisé dans l'œil traité¹⁵ (fig. 2). Les modifications de la largeur de la fente palpébrale ont

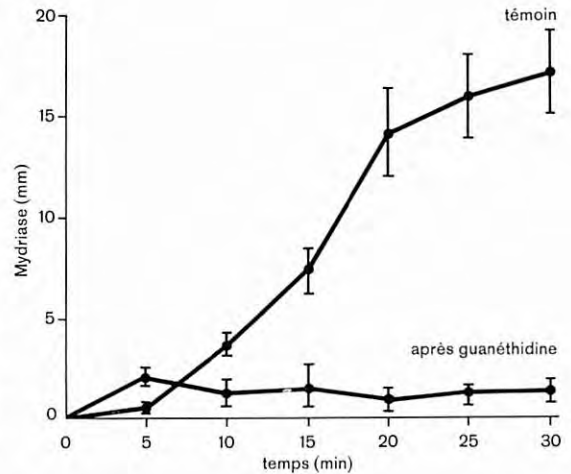


Fig. 3: Effet de 7 jours de traitement à la guanéthidine à 10 % (2 gouttes, deux fois par jour) sur la mydriase produite dans l'œil humain par un soluté d'éphédrine à 1 %. Chaque point représente la moyenne, \pm l'erreur standard, de valeurs notées chez 5 hyperthyroïdiens. (Selon J.M. SNEDDON et P. TURNER¹⁴, reproduit grâce à l'obligeance des éditeurs du *Journal of Physiology*).

été semblables à celles du diamètre pupillaire; il est cependant plus difficile de bien les apprécier.

La ressemblance frappante entre les résultats obtenus par la guanéthidine et ceux publiés à la suite de la sympathectomie chronique de l'iris du chat⁸ fait penser à l'existence d'un mécanisme commun, tel qu'une déplétion en noradrénaline, qui serait à l'origine de la modification de la réponse aux amines sympathicomimétiques après un traitement prolongé à des concentrations élevées de guanéthidine. Nos observations de 3 patients atteints de syndrome de Claude Bernard - Horner, après sympathectomie cervicale unilatérale, confirment cette hypothèse. Il s'est ensuivi une réduction prononcée de la mydriase produite par l'hydroxyamphétamine et l'éphédrine et une potentialisation de la mydriase déclenchée par la phényléphrine. Ces études démontrent la différence qui existe chez l'homme entre les amines à action indirecte dont l'effet dépend de la libération de la noradrénaline par les terminaisons nerveuses adrénergiques, et les amines qui agissent directement au niveau des récepteurs, comme la méthoxamine, la phényléphrine et l'adrénaline. L'effet des amines à action indirecte est réduit par la dénervation, celui des amines à action directe est potentialisé par un phénomène d'hypersensibilité.

La débrisoquine

L'instillation d'un collyre de débrisoquine à 2% pendant 4 semaines à 7 hyperthyroïdiens atteints de rétraction de la paupière supérieure n'en a pas amélioré l'état de l'œil. Les interactions entre cet agent bloquant les neurones adrénergiques, d'une part, et l'éphédrine et la phényléphrine, d'autre part, ont été étudiées et comparées aux mêmes interactions de la guanéthidine¹⁰ (tableau 2).

Tableau 2: Influence de l'instillation locale de guanéthidine et de débrisoquine sur la mydriase provoquée dans l'œil humain par l'éphédrine et la phényléphrine.

Amine	Concentration %	Mydriase	
		éphédrine à 2%	phényléphrine à 5%
guanéthidine	10	disparition	potentialisation
débrisoquine	2	légère augmentation	potentialisation

La débrisoquine ressemble au tosylate de brétylium parce qu'elle produit un blocage des neurones adrénergiques sans déplétion en catécholamines¹ et que son emploi, chez l'homme, est associé à une exagération des réponses vasopressives à la tyramine et à la noradrénaline. En vertu des résultats du tableau 2, confirmant ces observations, la mydriase déclenchée par la phényléphrine est potentialisée par la débrisoquine, comme par la guanéthidine, mais, tandis que la mydriase consécutive à l'application d'éphédrine disparaît dans l'œil traité à la guanéthidine, elle persiste dans celui ayant reçu la débrisoquine, ce qui indique la persistance des catécholamines.

Blocage des récepteurs α

Peu de bloqueurs α sont utilisables par voie intra-oculaire. Le benzylaminochloréthyl et la phentolamine ont été appliquées à l'œil, mais elles sont irritantes et mal tolérées. La thymoxamine qui bloque électivement les récepteurs α sans agir sur les récepteurs β^3 , est supportée par l'œil jusqu'à la concentration de 0,5%. On a étudié, chez des volontaires, son effet sur la mydriase provoquée par la phényléphrine, l'éphédrine et l'hydroxyamphétamine. Chaque groupe comprenait 3 sujets au moins. L'instillation de thymoxamine à 0,1% dans l'œil humain provoque un myosis qui atteint son intensité maximale après 45 minutes et qui régresse en 1 à 2 heures, sans que la largeur de la fente palpébrale diminue de façon significative. Pour une solution à 0,5%, l'effet est plus marqué, le myosis peut persister pendant 24 heures et s'accompagner d'un rétrécissement de la fente palpébrale au cours des premières heures.

En traitant préalablement l'un des deux yeux par de la thymoxamine à 0,1%, on prévient l'action mydriatique de la phényléphrine à 10% et de l'éphédrine à 2%, apparente à l'œil non traité. Lorsque la mydriase est déclenchée par l'hydroxyamphétamine à 1%, la thymoxamine la fait disparaître et un myosis se déclare après 25 minutes (fig. 4)²⁰. Ces résultats sont intéressants non seulement parce qu'ils démontrent les interactions de ces substances chez l'homme, mais aussi parce qu'ils confirment l'importance des récepteurs adrénergiques dans l'action mydriatique des amines sympathicomimétiques.

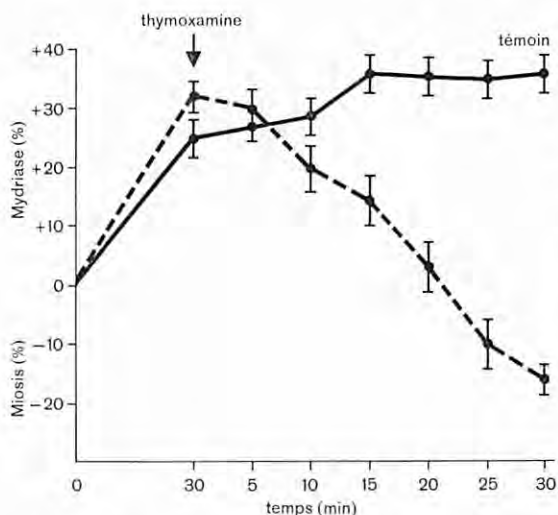


Fig. 4: Effet antagoniste de la thymoxamine à 0,1 % sur la mydriase provoquée par l'hydroxyamphétamine à 1 %. La mydriase amphétaminique apparaît 30 minutes après l'instillation du produit dans l'un des deux yeux, l'autre servant de témoin. Chaque point représente la moyenne, \pm l'erreur standard, de 16 observations recueillies chez 4 sujets (Selon P. TURNER et J.M. SNEDDON²⁰, reproduit grâce à l'obligeance des éditeurs de *Clinical Pharmacology and Therapeutics*).

Effets des médicaments administrés per os

Les médicaments agissant sur le système nerveux végétatif appartiennent à des groupes très différents. Il se peut, ainsi, que ces effets jouent un rôle essentiel dans le mode d'action des médicaments psychotropes. On n'est donc pas surpris que des modifications du diamètre pupillaire aient été décrites après l'administration de substances de ce genre. LAUBER et coll.⁵ ont étudié, en faisant appel à un procédé photographique, l'action sur la pupille de divers produits administrés à 68 personnes, par voie intraveineuse. Comme on pouvait s'y attendre, la L-dopa (50 mg) ne modifie pas les dimensions de la pupille. Le bipéridène (5 mg) et l'imipramine (25 mg) produisent une mydriase, témoignant d'une baisse de l'activité parasympathique et d'une augmentation de l'activité adrénérgique. L'amitryptiline (10 mg), la

prométhazine (25 mg), la trifluopérazine (2 mg), l'halopéridol (1,5 mg), le clopenthixol (10 mg) et la chlorpromazine (12,5 mg) entraînent un myosis plus ou moins prononcé.

Chez des patients hypertendus, traités avec succès à la réserpine (0,25 mg/jour), à l' α -méthyl-dopa (1000 à 2000 mg/jour), à la guanéthidine (10 à 70 mg/jour) et à la béthanidine (15 à 45 mg/jour) per os, on a observé une diminution significative ($p < 0,001$) du diamètre pupillaire¹⁷. On peut mener ces études à une étape suivante et rechercher l'interaction entre les médicaments administrés par voie buccale et les amines sympathicomimétiques instillées localement dans l'œil. On a entrepris des déterminations en série de la mydriase produite par l'éphédrine chez des patients hypertendus, avant et après un traitement à l'un ou l'autre de ces antihypertenseurs. Les modifications observées sont reproduites à la figure 5. La réserpine et l' α -méthyl-dopa réduisent de façon significative la mydriase éphédrinique. La guané-

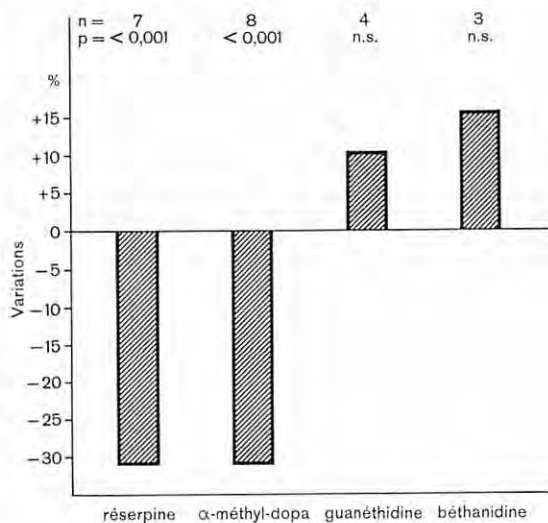


Fig. 5: Variations moyennes de la mydriase éphédrinique chez des patients hypertendus traités à la réserpine, à l' α -méthyl-dopa, à la guanéthidine et à la béthanidine. Les valeurs, obtenues après correction de l'hypertension, sont exprimées en pour-cent des valeurs notées avant le traitement. Le nombre de personnes de chaque groupe et la signification statistique des variations observées sont également indiqués. n.s.: non significatif.

thidine et la bethanidine tendent, en revanche, à la potentialiser, sans que cette action soit toutefois statistiquement significative¹⁷. L'effet de la réserpine et de l' α -méthyl-dopa s'expliquent probablement par une déplétion en noradrénaline des terminaisons nerveuses sympathiques dans la pupille. L'effet de la guanéthidine et de la bethadinine suggère que ces substances exercent, à ces doses, une action antihypertensive sans épuiser les réserves en noradrénaline, rappelant en cela l'action du tosylate de bréthylum et de la débrisoquine. Cependant, des concentrations locales élevées de guanéthidine en provoquent une déplétion. Des observations analogues ont été faites récemment au moyen de la bethanidine⁶.

Des études comparables portant sur des substances connues pour modifier la captation et la libération des catécholamines, comme les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase, pourront nous indiquer à quel point ces mécanismes d'action interviennent chez l'homme.

Interactions entre la thyroïde et l'activité du sympathique

Il semble très probable que nombre de manifestations périphériques de l'hyperthyroïdie font intervenir le système sympathique. L'efficacité du propranolol dans la cardio-thyréose^{19, 21} et de la guanéthidine dans l'ophtalmopathie thyroïdienne militent également en faveur de cette hypothèse.

On a entrepris des déterminations en série de la mydriase provoquée par l'éphédrine chez 12 malades hyperthyroïdiens et 7 hypothyroïdiens, avant et après le traitement. Sept des patients hyperthyroïdiens ont été traités au carbimazole, un au méthylthio-uracile et quatre à l'iodure de potassium. La mydriase éphédrinique a été réduite de 47,33 à 33,75 % ($p = 0,001$) durant la période de traitement. L'administration de thyroxine à la dose de 0,1 à 0,3 mg par jour aux patients hypothyroïdiens a entraîné, dans tous les cas, un état thyroïdien normal et une augmentation significative, de 58,53 à 74,25 %, de la mydriase provoquée par l'éphédrine ($p = 0,02$)¹⁷.

Ces résultats forment un argument de plus en faveur de l'hypothèse d'une interaction entre l'activité de la thyroïde et l'importance de la mydriase éphédrinique.

Affections neurologiques

Les réponses pupillaires aux amines sympathicomimétiques forment un élément de soutien au diagnostic et à l'investigation du syndrome de Claude Bernard - Horner. Par ailleurs, des anomalies du myosis aux agents parasymphaticomimétiques furent mises en évidence en cas de syndrome d'Adie (pupillotomie).

Une autre atteinte neurologique plus diffuse, ayant fait l'objet de recherches récentes, est la dysautonomie familiale (ou syndrome de Riley-Day). Cette maladie congénitale touche de préférence les personnes juives achkénazim. On note un certain nombre de signes qui suggèrent l'existence d'une atteinte généralisée: instabilité vasomotrice, mauvaise coordination musculaire, troubles de la sudation, de la sécrétion lacrymale, de la régulation thermique et du sens du toucher. Les réactions vasculaires à l'injection de méthacholine et de noradrénaline sont exagérées. Les réponses pupillaires d'un enfant de 18 mois atteint de cette maladie ont été comparées aux réponses de 4 témoins du même âge dont les yeux étaient de même couleur¹². L'instillation d'un collyre de méthacholine à 2,5 % et de physostigmine à 0,5 % a produit un myosis significativement plus marqué chez le malade que chez les témoins. La mydriase provoquée par la phényléphrine a été plus accentuée aussi, mais l'éphédrine, mydriatique chez les témoins, n'a eu aucun effet mesurable chez ce patient. Ces réactions sont signes de dénerivation tant sympathique que parasymphatique et corroborent les observations sur les systèmes cardio-vasculaire et autres.

Conclusions

La mesure des réactions pupillaires aux agents actifs sur le système nerveux végétatif permet d'étudier, de manière assez satisfaisante, l'action de ces substances chez l'homme et leurs interactions. Pour ces recherches, il faut que les substances à l'épreuve soient tolérées aux concentrations d'usage, qu'elles ne lèsent pas la cornée et qu'elles ne provoquent pas de conjonctivite. Il est essentiel aussi qu'elles soient absorbées de façon constante par l'épithélium de la conjonctive, pour que l'expérience puisse être reprise chez les mêmes personnes. Ce dernier facteur dépend surtout du

degré d'ionisation de ces substances et de leur liposolubilité. Les sujets qui souffrent d'une affection de la conjonctive ou de la cornée, voire d'un glaucome, doivent être exclus.

Les modifications de la réponse pupillaire aux amines sympathicomimétiques, provoquées par l'administration de médicaments per os, offrent une possibilité d'étudier les substances qui touchent l'activité du sympathique, telles que les antihypertenseurs et les composés à effet central. On peut avoir recours aussi à ce procédé pour éprouver l'intégrité de l'innervation végétative de l'œil en cas de certains troubles et après sympathectomie.

Cette méthode sera plus valable encore lorsqu'on disposera d'une technique permettant de produire une augmentation appréciable de l'activité sympathique au niveau de la pupille. Il sera possible, dès lors, d'étudier directement le blocage neuro-rique par des substances médicamenteuses, en même temps que les actions réciproques mentionnées dans cet article.

Les interactions entre la morphine et ses antagonistes pourront également être étudiées. A ce propos, NOMOF et coll.¹⁰ viennent de mettre en évidence l'action antagoniste de la morphine et de la nalorphine sur le diamètre pupillaire, lorsque ces deux substances sont appliquées à l'œil.

Bibliographie

- ¹ ABRAMS W. B., POCELINKO R., KLAUSNER M., HANAUER L., WHITMAN E. N.: *J. New Drugs* 1964, 4, 268. - ² CROMBIE A. L., LAWSON A. A. H.: *Brit. med. J.* 1967, IV, 592. - ³ FOSTER R. W.: *J. Pharm. Pharmacol.* 1966, 18, 1. - ⁴ GAY A. J., WOLKSTEIN M. A.: *Arch. Ophthalmol.* 1966, 76, 364. - ⁵ LAUBER H., HARTMANN R., HERMANN D.: *Germ. med. Mth.* 1967, 12, 232. - ⁶ LIND N. A.: Observations non publiées, 1968. - ⁷ LOWENSTEIN O., LOEWENFELD I. E.: *Arch. Ophthalmol.* 1958, 59, 352. - ⁸ MARLEY E.: *J. Physiol. (Lond.)* 1962, 162, 193. - ⁹ McCAWLEY A., STROEBEL C. F., GLUECK B. C., jr.: *Arch. gen. Psychiat.* 1966, 14, 415. - ¹⁰ NOMOF N., ELLIOT H. W., PARKER K. D.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 1968, 9, 358. - ¹¹ OOSTERHUIS J. A.: *Arch. Ophthalmol.* 1962, 67, 802. - ¹² SHINEBOURNE E., SNEDDON J. M., TURNER P.: *Brit. med. J.* 1967, IV, 91. - ¹³ SNEDDON J. M., TURNER P.: *Lancet* 1966, ii, 525. - ¹⁴ SNEDDON J. M., TURNER P.: *J. Physiol. (Lond.)* 1967, 189, 20 P. - ¹⁵ SNEDDON J. M., TURNER P.: *J. Physiol. (Lond.)* 1967, 192, 23 P. - ¹⁶ SNEDDON J. M., TURNER P.: *Brit. J. Pharmacol.* 1968, 32, 432 P. - ¹⁷ SNEDDON J. M.: Ph. D. thesis. University of London, 1968. - ¹⁸ TROELSTRA A., BOOGAARD J., VAN DOORNE H.: *Med. Res. Eng.* 1966, 5, 11. - ¹⁹ TURNER P., GRANVILLE-GROSSMAN K. L., SMART J. V.: *Lancet* 1965, ii, 1316. - ²⁰ TURNER P., SNEDDON J. M.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 1968, 9, 45. - ²¹ TURNER P., HILL R. C.: *J. clin. Pharmacol.* 1968, 8, 268.

Diagnostic et traitement des infections des voies urinaires au cours de la grossesse

Prof. S. Kullander et Dr. G. Rannevik
Lunds Universitet, Kvinnokliniken, Malmö, Suède.

La fréquence des infections des voies urinaires, durant la grossesse et les suites de l'accouchement, est très élevée. Il existe un certain nombre de facteurs prédisposants, dont certains demeurent à élucider. Par l'effet de la progestérone, même au début de la grossesse, le tonus et le péristaltisme des uretères diminue. La pression exercée par l'utérus gravide peut être à l'origine d'une stase urinaire, du moins de façon intermittente, pouvant résulter également d'un reflux vésico-urétéral accru (HUTCH et coll.⁸). De plus, on assiste à un abaissement de la pression contractile moyenne des uretères (SALA et coll.²¹). Tous ces facteurs favorisent l'obstruction des voies urinaires et facilitent l'invasion et la prolifération bactériennes. Il se peut aussi que des modifications des propriétés physico-chimiques de l'urine (pH, glycosurie, hormonurie, etc.) prédisposent les malades aux infections ascendantes et à l'exacerbation clinique des bactériuries précédemment silencieuses.

Bactériuries asymptomatiques

Au cours des dix dernières années, les infections silencieuses des voies urinaires ont retenu de plus en plus l'attention des médecins, notamment des obstétriciens. Les bactériuries asymptomatiques peuvent traduire, au même titre que les infections cliniquement manifestes, une atteinte sérieuse des voies urinaires ou des reins, les deux pouvant être à l'origine de telles lésions. Le diagnostic d'une bactériurie asymptomatique implique toutefois une précision des critères diagnostiques conventionnels et conduit à la mise en œuvre plus large de mesures préventives.

Par bactériurie asymptomatique, on entend une bactériurie significative persistante. Cette défini-

tion est importante en pratique, car il ne convient pas de traiter systématiquement toute forme de bactériurie, ce qui incommoderait inutilement les patients. Le terme de «bactériurie», signifie que les urines contiennent des germes. Or, des bactéries sont toujours présentes en certain nombre dans les échantillons recueillis au vol et doivent être considérées comme provenant d'une contamination. Tout récemment encore, on était en peine de préciser si ces bactéries étaient des agents de contamination normaux ou le signe d'une bactériurie asymptomatique. Ce problème a été résolu grâce aux urocultures pour lesquelles on fixe une limite de 100 000 germes/ml d'urine entre la contamination et l'infection réelle (KASS et coll.¹⁰). Au-delà de cette valeur, la bactériurie est dite «significative». Par ailleurs, en l'absence de symptômes cliniques, on s'abstiendra de poser le diagnostic de bactériurie avant d'avoir examiné un deuxième échantillon d'urine, pour s'assurer que le résultat demeure pathologique. Souvent, une bactériurie significative peut apparaître de manière passagère et disparaître spontanément, mais il ne s'agit pas, dans ce cas, de bactériurie asymptomatique au sens propre du terme.

Chez les femmes, la fréquence des bactériuries asymptomatiques augmente après le début de la vie sexuelle. Elle est d'environ 1% chez les jeunes filles d'âge scolaire (KUNIN et coll.¹⁴). Chez les nullipares mariées, elle est de 1 à 2% inférieure à celle des femmes enceintes (CHALMERS³, KASS et coll.¹⁰). L'incidence des bactériuries asymptomatiques au cours de la grossesse varie, selon les races et les populations, de 2 à 10%; elle se situe habituellement entre 4 à 7%. A Malmö, ville de 250 000 habitants, nous en avons noté une fréquence de 4,5% (RANNEVIK²⁰).

Signification d'une bactériurie asymptomatique en cours de grossesse

Une bactériurie gravidique asymptomatique aboutit souvent, conformément à de multiples investigations, à une *pyélonéphrite aiguë*. Chez 1282 femmes enceintes présentant une bactériurie asymptomatique, il s'est trouvé une fréquence de pyélites d'environ 30% (WHALLEY²⁷), ce qui concorde avec les observations faites à Malmö (tableau et fig. 1). Parallèlement, la fréquence n'est que de 1,8% chez les femmes enceintes non atteintes de bactériurie asymptomatique. Sur 311 femmes ayant une bactériurie asymptomatique traitée, une infection clinique ne s'est déclenchée que dans 2,6% des cas. Il va de soi qu'une pyélonéphrite aiguë peut survenir aussi en l'absence de bactériurie asymptomatique préexistante. Néanmoins, le diagnostic et le traitement précoces des bactériuries asymptomatiques de la grossesse réduisent d'au moins deux tiers la fréquence des pyélonéphrites gravidiques. L'importance en est capitale, pour plusieurs raisons. Une pyélonéphrite aiguë peut entraîner, d'une part, des lésions rénales permanentes. Elle peut aboutir aussi à la mort du fœtus ou à un accouchement prématuré (observations personnelles non publiées), notamment, sans doute, en raison d'une fièvre rémittente. La fièvre expérimentale chez les lapines gravides provoque des accouchements prématurés et augmente la mortalité fœtale (KULLANDER¹³). Les maladies fébriles en début de grossesse, comme les poussées de pyélite, peuvent être cause, du moins

en expérimentation animale, de malformations fœtales ou d'avortements. (BRINSMADÉ et coll.¹, THWAITES²⁸ et d'autres).

Les mesures préventives contre les infections des voies urinaires se justifient également pour des raisons d'ordre humain et économique. On comprend qu'il faille entreprendre tous les moyens dont on dispose, pour prévenir le développement d'une affection souvent douloureuse, accompagnée de fièvre qui peut persister plusieurs jours. Les soins, par ailleurs, sont onéreux, car une pyélonéphrite gravidique est une indication absolue à l'hospitalisation, seul moyen d'instituer rapidement un traitement efficace.

La relation entre les *bactériuries asymptomatiques* et les *accouchements prématurés* est plus controversée que celle concernant la pyélonéphrite aiguë. Les résultats diffèrent selon les auteurs, même pour des investigations apparemment bien conduites, portant sur une vaste échelle. Selon KASS⁹, la fréquence des accouchements prématurés est infiniment plus faible pour un groupe de patientes ayant eu une bactériurie asymptomatique traitée (7%), que pour un groupe de malades souffrant de la même affection, non traitée (27%). Nombre d'autres auteurs n'ont trouvé cependant aucune différence, même entre patientes avec ou sans bactériurie (LITTLE¹⁸, HENDERSON et coll.⁷), alors que d'autres ont noté le contraire (STUART et coll.²⁴, LAYTON¹⁵). Selon LEBLANC et coll.¹⁶, RANNEVIK²⁰, et KASS⁹, le traitement abaisserait également la fréquence des accouchements avant terme. Cette divergence peut être due à plusieurs causes: cer-

Tableau: Résultats des épreuves de dépistage chez 10 600 femmes enceintes et effet du traitement des bactériuries asymptomatiques sur la fréquence des pyélonéphrites aiguës et des accouchements prématurés.

Groupe de patientes	Nombre de grossesses		Pyélonéphrites gravidiques aiguës en %	Enfants prématurés en %	
Sans bactériurie asymptomatique	10 120		0,5	5,3	
Avec bactériurie asymptomatique	traitées	328	256	0,4	5,5
			72	4,2	4,1
	non traitées	152	70	30,0	15,7
		82	39,0	15,9	

Etudes par la méthode à l'insu

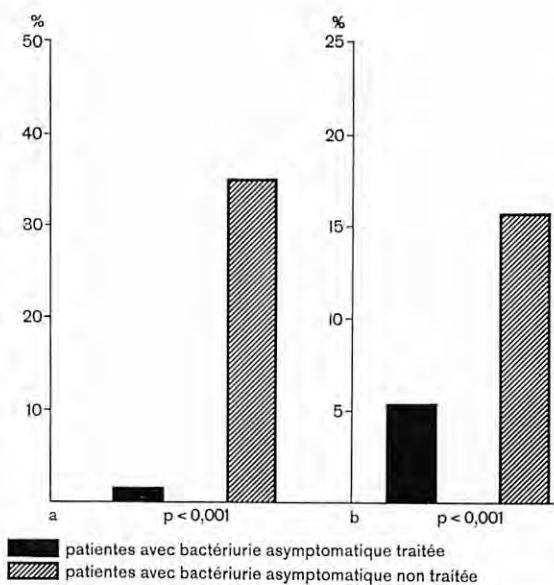


Fig. 1: Effet du traitement sur la fréquence, a) des pyélonéphrites gravidiques aiguës, b) des accouchements prématurés.

tains travaux portent sur des groupes de population particuliers. Les abandons en cours de recherche – du début de la grossesse à l'accouchement – sont souvent nombreux. Plusieurs auteurs posent le diagnostic de bactériurie asymptomatique au vu du résultat d'un seul examen, d'où une surévaluation de nombre de cas, apte à fausser l'évaluation de la fréquence des naissances prématurées. Cette éventualité est beaucoup plus rare pour les infections cliniquement avérées. Enfin, il est indispensable que les recherches portent sur un nombre de patientes suffisamment élevé. Les chiffres que nous avons obtenus à Malmö, où nous sommes efforcés de pallier ces inconvénients, confirment la relation entre les bactériuries asymptomatiques et les accouchements prématurés (tableau et fig. 1).

Diagnostic

Les infections cliniquement manifestes des voies urinaires sont légion durant la grossesse. Il est parfois difficile, cependant, d'en poser le diagnos-

tic. Souvent, des femmes enceintes présentent des symptômes de «cystite», la moitié d'entre elles seulement souffrant réellement d'une infection bactérienne. Dans certains cas, les symptômes sont dus probablement à des facteurs mécaniques et hormonaux. Dans notre service, nous ne traitons habituellement pas ces patientes avant de disposer du résultat de l'uroculture. Jamais le traitement n'est entrepris au vu d'un sédiment urinaire pathologique. Cet examen témoigne souvent mal d'une infection des voies urinaires et les résultats ne concordent avec ceux de l'uroculture que dans 50 à 75 % des cas (BRUMFITT et coll.², DEUTCH et coll.⁴). Le recours au diagnostic bactériologique n'implique pas une augmentation du nombre de patientes traitées, mais permet de ne traiter que celles qui en ont réellement besoin.

La pyélonéphrite aiguë, s'accompagnant généralement de fièvre, de douleurs lombaires et d'une sensibilité à la palpation de la loge rénale, droite le plus souvent, est à diagnostiquer. A moins que le foyer ne soit isolé, les résultats du sédiment urinaire et de l'uroculture sont positifs. Il arrive,

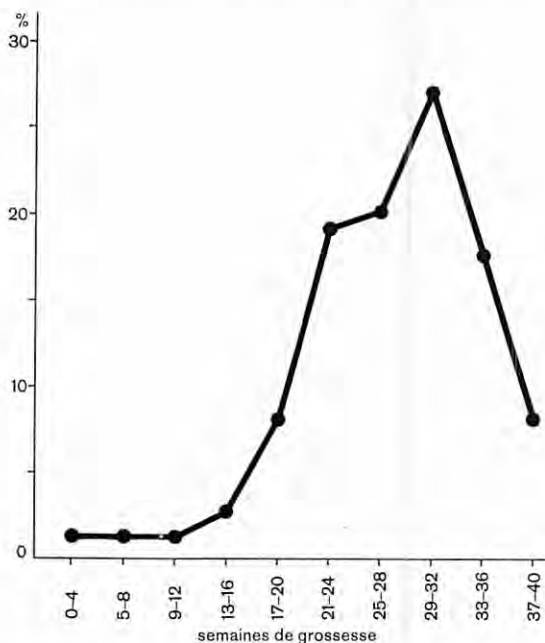


Fig. 2: Etat de la grossesse au moment de l'écllosion de la pyélonéphrite.

néanmoins, que par l'absence de certains signes, le tableau clinique puisse différer. Il faut penser, en outre, particulièrement durant la grossesse, à d'autres diagnostics tels que l'appendicite aiguë et la cholécystite. La pyélonéphrite gravidique est d'ailleurs plus courante pendant le dernier trimestre de la grossesse (fig. 2).

Le diagnostic de bactériurie asymptomatique repose sur la mise en évidence d'une bactériurie significative. Pour l'établir, bien que l'on puisse envisager d'autres moyens encore, la seule méthode convenable est l'uroculture. Nous avons recours à cette méthode depuis 1963. La collecte des urines est essentielle. Il est impossible d'obtenir une urine non souillée, si ce n'est par la ponction vésicale ou par sondage. Cependant, grâce à une technique appropriée, la contamination peut être réduite au minimum. Comme beaucoup d'autres auteurs, nous estimons que la collecte au jet dans deux verres est satisfaisante.

L'urine est recueillie, pour une culture, au début, au milieu et à la fin de la grossesse. En cas de bactériurie significative, s'il y a plus de 100 000 germes par ml d'urine, on répète l'examen. Si le premier résultat se confirme, on institue le traitement. L'urine des patientes présentant une telle infection asymptomatique est soumise ensuite à des cultures de contrôle, une à deux fois par mois.

Les infections des voies urinaires en cours de grossesse sont presque toujours dues à de bâtonnets gram-négatifs, colibacille ou bacilles coliformes habituellement, plus rarement proteus ou klebsiella. Occasionnellement, l'infection est due à des coques gram-positifs, notamment des entérocoques. Les infections à flore mixte sont rares, sauf en cas de contamination. Sur des cultures répétées d'urines provenant de 480 femmes enceintes, atteintes de bactériurie asymptomatique, moins de 10% des souches se sont montrées résistantes aux sulfamides (KULLANDER et coll.¹²). Cette très faible proportion de résistance aux agents antibactériens se retrouve aussi, entre autres, pour l'ampicilline, les tétracyclines, la nitrofurantoïne et l'acide nalidixique.

Traitement

Si l'on dispose de nombreux produits efficaces dans le traitement des infections des voies uri-

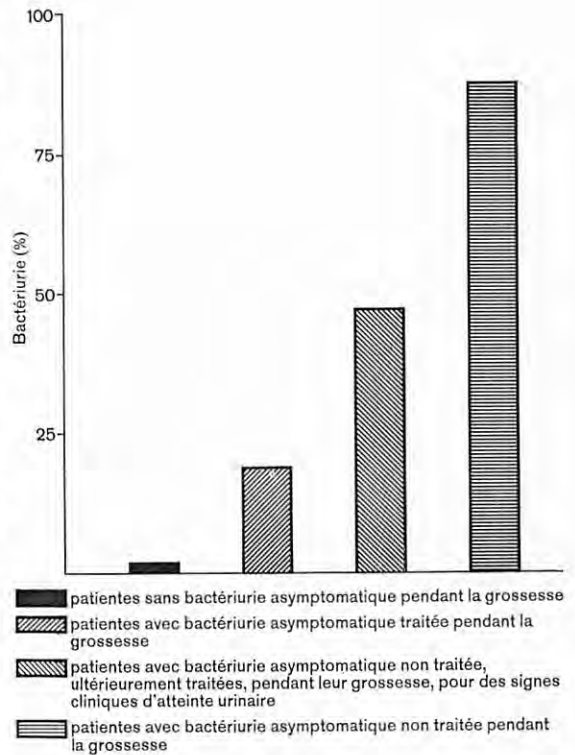


Fig. 3: Incidence des bactériuries, deux à six mois après l'accouchement.

naires, seuls quelques-uns peuvent être employés chez les femmes enceintes. Ainsi, les tétracyclines sont peu indiquées en raison de leur action tératogène éventuelle (SCHWACHMAN et coll.²²). La sulfadimétopyrimidine, sulfamide à élimination lente, a un effet tératogène chez le rat (GREEN⁶, PAGET et coll.¹⁹). Les sulfamides à élimination rapide doivent être administrés à doses élevées et à intervalles rapprochés, ce qui n'est guère agréable au cours d'une grossesse où les vomissements ne sont pas rares. Le risque d'ictère nucléaire chez le fœtus, produit par les sulfamides, varie apparemment suivant le type de sulfamide utilisé, en fonction, notamment, de sa fixation aux albumines.

Certaines médications sont très onéreuses, sans que leur pouvoir thérapeutique soit plus élevé ou que leur risque d'effets secondaires soit moindre. Aussi ne les avons-nous employées que dans certaines indications particulières.

Pour le traitement des bactériuries asymptomatiques, nous faisons appel au sulfamoxol ou à la nitrofurantoïne, selon les résultats de l'antibiogramme. En principe, si les souches sont sulfamido-résistantes ou en cas d'allergie, nous prescrivons la nitrofurantoïne, à raison de 50 mg, trois fois par jour. Dans les autres cas, soit 90 % environ, nous administrons le sulfamoxol, sulfamide à vitesse d'élimination moyenne, à raison de 0,5 g, 2 à 3 fois par jour. Sur plusieurs centaines de cas, nous n'avons jamais observé de malformations fœtales, ni d'ictère nucléaire, imputables au produit employé.

Selon certains auteurs, on devrait, pour éviter les récurrences, continuer le traitement durant toute la grossesse (KASS⁹). En ce qui nous concerne, nous commençons par une brève cure de deux semaines, à la suite de quoi près de 80 % des patientes sont exemptes d'infection jusqu'à la fin de leur grossesse. Grâce à des vérifications régulières, il est aisé de détecter les 20 % restantes, ces patientes seulement étant soumises à un traitement prolongé. WHALLEY²⁷, ainsi que WILLIAMS et coll.²⁸, préfèrent aussi la cure initiale brève, suivie de contrôles à intervalles réguliers et d'un nouveau traitement en cas de besoin. Ceci permet d'éviter de faire prendre des produits médicamenteux de manière inutile. Les femmes enceintes traitées pour une bactériurie asymptomatique peuvent avoir des urines stériles longtemps encore après leur accouchement, ce qui n'est pas le cas habituellement pour les patientes non traitées (fig. 3). Une pyélonéphrite gravidique aiguë exige un traitement immédiat et intense. Pour protéger le fœtus contre toute atteinte consécutive à l'infection, il faut faire appel à un antibiotique à effet bactéricide rapide. STAMEY et coll.²³ ont montré que l'administration de fortes doses de pénicilline G produisait une concentration urinaire si élevée qu'elle exerçait une action bactéricide sur la plupart des germes gram-négatifs. La constatation d'une «résistance» à la pénicilline G, aux épreuves classiques de sensibilité, *in vitro*, présente peu d'intérêt, car les résultats en sont basés sur les taux sanguins après la prise de doses modérées du médicament.

A Malmö, nous traitons les pyélonéphrites aiguës de la grossesse de la façon suivante: hospitalisation immédiate de la patiente et administration de 2 250 000 UI de pénicilline, 2 à 3 fois, et de 0,5 g

de sulfamoxol, 2 fois, ou de 50 mg de nitrofurantoïne, 3 fois par jour. On arrête la pénicillinothérapie après 6 à 7 jours, l'autre médication s'administrant jusqu'à la fin de la grossesse. Pour éviter le risque de mort fœtale ou d'accouchement prématuré inhérent à l'hyperpyrexie, on soumet également, d'emblée, les patientes aux salicylates.

Examens post-partum

Des lésions ou des malformations rénales sont fréquentes chez les patientes atteintes de bactériurie asymptomatique. Toute femme ayant souffert d'une infection des voies urinaires, évidente ou muette, doit être suivie après l'accouchement (ou l'avortement, le cas échéant) et subir un examen urologique. Des états pathologiques éventuels seront traités en conséquence. La nécessité de cet examen apparaît dans plusieurs travaux. Des affections telles que la pyélonéphrite chronique, des malformations congénitales ou la lithiase rénale, ont été découvertes avec une fréquence de 28 à 40 % chez les patientes ayant souffert de bactériurie asymptomatique (KINCAID-SMITH et coll.¹¹, WHALLEY et coll.²⁸, FAIRLEY et coll.⁵, LEIGH et coll.¹⁷). A Malmö, l'urographie intraveineuse nous a permis de déceler des lésions nettes dans 22 % des cas de bactériurie asymptomatique, et des lésions discrètes dans 15 %. Les risques pour des grossesses futures sont donc évidents. Nous estimons que ces examens du post-partum doivent être entrepris par des urologues familiarisés avec les problèmes d'obstétrique et de gynécologie, en étroite collaboration avec des spécialistes des maladies infectieuses.

Résumé

Le diagnostic et la thérapeutique d'une bactériurie asymptomatique au cours de la grossesse sont relativement aisés. Le traitement de ces affections s'impose pour les raisons suivantes:

1. Réduire la fréquence des pyélonéphrites gravidiques, complications redoutables pour la vie du fœtus (risque de mort intra-utérine soudaine ou d'accouchement prématuré) et pour l'avenir néphrologique de la mère. La thérapeutique est donc aussi bénéfique à long terme.

2. Abaisser la fréquence des accouchements prématurés.

3. Favoriser l'évolution des grossesses futures.

4. Permettre d'entreprendre des examens spécialisés après la grossesse. Un traitement médical et chirurgical approprié peut prévenir le développement d'une pyélonéphrite chronique ou en améliorer le pronostic. Cette dernière affection, très répandue chez les femmes, peut aboutir à un décès prématuré, en dépit des dialyses et des greffes.

Un contrôle prénatal moderne doit toujours comprendre des examens propres à déceler une bactériurie asymptomatique. Toute infection urinaire ainsi révélée fera l'objet d'un traitement convenable et d'examens de contrôle ultérieurs, tant au cours de la grossesse qu'après l'accouchement.

Par la généralisation de ces mesures préventives, il sera possible de réduire de manière appréciable les frais hospitaliers et d'améliorer la qualité des soins médicaux.

Bibliographie

- ¹ BRINSMADE A. B., RÜBSAAMEN H.: *Beitr. path. Anat.* 1967, 117, 154. - ² BRUMFITT W., PERCIVAL A.: *J. clin. Path.* 1964, 17, 482. - ³ CHALMERS G. C.: *Excerpta med. (Amst.), Int. Congr. Series* 1963, no. 67, p. 25. - ⁴ DEUTCH M., JESPERSEN H. G.: *Acta med. scand.* 1964, 175, 191. - ⁵ FAIRLEY K. F., BOND A. G., ADEY F. D.: *Lancet* 1966, i, 939. - ⁶ GREEN K. G.: *Lancet* 1963, ii, 46. - ⁷ HENDERSON M., REINKE W. A.: The relationship between bacteriuria and prematurity. In: *Progress in pyelonephritis*. Ed. E. H. KASS. F. A. Davis Co., Philadelphia 1965, p. 27. - ⁸ HUTCH J. A., AYRES R. D., NOLL L. E.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* 1963, 87, 478. - ⁹ KASS E. H.: *Ann. intern. Med.* 1962, 56, 46. - ¹⁰ KASS E. H., SAVAGE W., SANTAMARINA B. A. G.: The significance of bacteriuria in preventive medicine. In: *Progress in pyelonephritis*. Ed. E. H. KASS. F. A. Davis Co., Philadelphia 1965, p. 3. - ¹¹ KINCAID-SMITH P., BULLEN M.: *Lancet* 1965, i, 395. - ¹² KULLANDER S., RANNEVIK, G.: *Läkantidningen* 1968, 65, 61. - ¹³ KULLANDER S.: *manuscrit* (1968). - ¹⁴ KUNIN C. M., DEUTSCHER R., PAQUIN A. jr.: *Medicine (Baltimore)* 1964, 43, 91. - ¹⁵ LAYTON R.: *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwltb* 1964, 71, 927. - ¹⁶ LEBLANC A. L., MCGANNITY W. J.: *Tex. Rep. Biol. Med.* 1964, 22, 336. - ¹⁷ LEIGH D. A., GRÜNEBERG R. N., BRUMFITT W.: *Lancet* 1968, i, 7543. - ¹⁸ LITTLE P. J.: *Lancet* 1965, i, 567. - ¹⁹ PAGET G. E., THORPE E.: *Brit. J. Pharmacol.* 1964, 23, 305. - ²⁰ RANNEVIK G.: Asymtomatisk bakteriuri - obstetriska synpunkter, Symposium, Med. Riksstämman, Stockholm 1965 AB Tika, Umeå 1966, p. 7. - ²¹ SALA N. L., RUBÍ R. A.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* 1967, 99, 228. - ²² SCHWACHMAN H., FEKETE E., KULCZYCKI L. L., FOLEY G. E.: *Antibiot. Ann.* 1958-59, p. 692. - ²³ STAMEY T. A., GOVAN D. E., PALMER J. M.: *Medicine (Baltimore)* 1965, 44, 1. - ²⁴ STUART K. L., CUMMINS G. T. M., CHIN W. A.: *Brit. med. J.* 1965, 1, 554. - ²⁵ THWAITES C. J.: *J. Reprod. Fertil.* 1967, 14, 5. - ²⁶ WHALLEY P. J., MARTIN F. G., PETERS P. C.: *J. Amer. med. Ass.* 1965, 193, 879. - ²⁷ WHALLEY P. J.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* 1967, 97, 723. - ²⁸ WILLIAMS J. D., BRUMFITT W., LEIGH D., PERCIVAL A.: *Lancet* 1965, i, 831.

Dépistage de la phénylcétonurie

Prof. R. Guthrie

Department of Paediatrics, School of Medicine, State University of New York, Buffalo;
Children's Hospital, Buffalo, N. Y., Etats-Unis

Les «erreurs innées» du métabolisme, conformément à la définition de GARROD¹⁹ datant d'il y a un peu plus d'un demi-siècle, s'accompagnent souvent d'arriération mentale. La plus connue de ces affections est la phénylcétonurie dont le diagnostic et le traitement ont suscité, au cours des dix dernières années, un intérêt marqué. La méthode de dépistage en étant relativement simple, plusieurs états américains ont fait appliquer cette épreuve à tout nouveau-né. Dans de nombreux pays, il existe aussi des programmes de dépistage de grande envergure.

La déficience enzymatique, en cas de phénylcétonurie, porte sur la phénylalanine-hydroxylase, assurant la transformation de la phénylalanine en tyrosine. Cet enzyme ne se trouve apparemment que dans le foie. On ne peut donc pas recourir à une épreuve directe, comme dans le cas de la galactosémie, où la déficience enzymatique apparaît dans les hématies. Les épreuves les plus appropriées de détection de la phénylcétonurie sont celles qui permettent de noter une élévation du taux de phénylalanine dans le sang. Cependant, l'épreuve consistant à rechercher l'acide phénylpyruvique dans les urines est utilisé à une large échelle pour le dépistage et a permis à FÖLLING¹⁸ de découvrir la maladie.

Si la phénylcétonurie a suscité un tel intérêt auprès du corps médical et des profanes, c'est qu'on peut la traiter, comme BICKEL et coll.⁷ furent les premiers à le montrer. Le traitement n'en est cependant efficace que s'il est institué peu après la naissance, avant la formation de lésions irréversibles. La valeur thérapeutique du régime a été reconnue partout, et des centres hospitaliers ont été créés dans de nombreux pays pour recevoir les enfants découverts par les laboratoires de dépistage, après confirmation du diagnostic par des examens complémentaires, et leur permettre de suivre le traitement diététique approprié.

Méthodes de dépistage

Quatre méthodes sont utilisées à une assez large échelle:

Epreuve au chlorure ferrique de mise en évidence de l'acide phénylpyruvique urinaire

Cette épreuve a souvent été utilisée aux Etats-Unis dans les cliniques pédiatriques de renom. Elle est entreprise, habituellement, par une infirmière ou une aide-infirmière, qui verse du chlorure ferrique en solution aqueuse à 10% sur les couches mouillées du bébé et observe l'apparition immédiate d'une coloration vert-bleu. Mais la plupart des nourrissons sont observés par des pédiatres installés en clientèle privée, dont la collaboration est indispensable à la mise en œuvre d'un programme de dépistage de valeur. Le rapport du Département de la santé publique de l'Etat de Californie de 1963 mentionne¹² que 611 000 épreuves au chlorure ferrique ont été entreprises chez 254 000 enfants et que l'on a ainsi découvert 8 cas de phénylcétonurie, soit 1 cas pour 30 000. L'enfant le plus jeune était âgé de 3 mois et demi, au moment où il a été dépisté. Les autres avaient 7 mois ou davantage et cinq avaient plus d'un an.

Les limites et les difficultés des programmes de dépistage, en Grande-Bretagne, selon la technique de l'épreuve au chlorure ferrique sur les couches mouillées, ont été étudiées par FARQUHAR¹⁷, STEPHENSON et McBEAN³⁹ ainsi que CARSON et coll.¹³. Une autre technique fut prônée par BERRY et coll.⁶ qui consiste à rassembler des papiers filtres imprégnés d'urine et à les examiner dans un laboratoire central. Grâce à cette méthode, Brian TURNER⁴³ a détecté 6 cas de phénylcétonurie parmi 100 000 enfants de Sydney, en Australie, ce qui permet de penser à un mode de diagnostic plus efficace. CARSON et coll.¹³ ont fait part d'une expérience de sept ans en Irlande du Nord, produisant des ré-

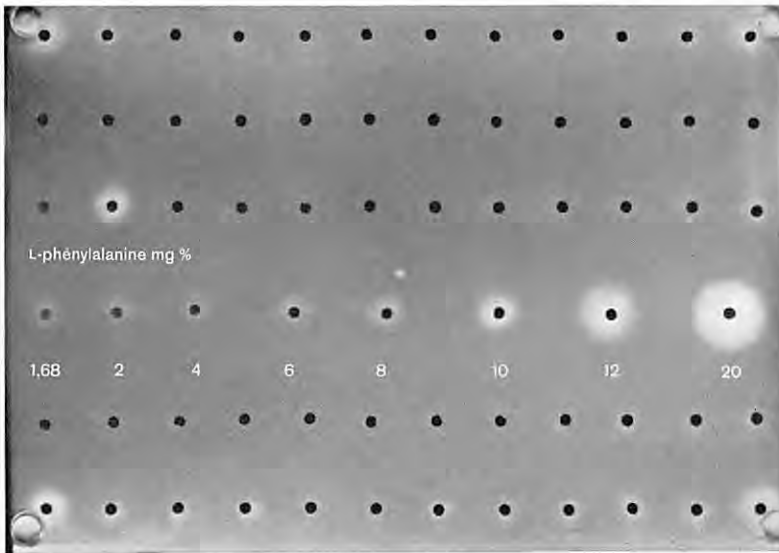


Fig. 1: Epreuve d'inhibition bactérienne pour le dosage de la phénylalanine sanguine. Le milieu d'agar-agar, sur cette plaque, contient de la β -2-thiénylalanine à une concentration inhibant la croissance de l'inoculat (*B. subtilis*, ATCC 6633). Les 72 disques posés sur la plaque d'agar-agar ont été produits par un appareil «punch-index» à partir de papier filtre portant des taches de sang séchées. Aux quatre coins se trouvent des disques contenant chacun 4 mg % de phénylalanine et dans la quatrième rangée à compter du haut, des disques qui en contiennent 1,68, 2, 4, 6, 8, 10, 12 et 20 mg %.

sultats qui confirment la supériorité de la méthode du papier filtre.

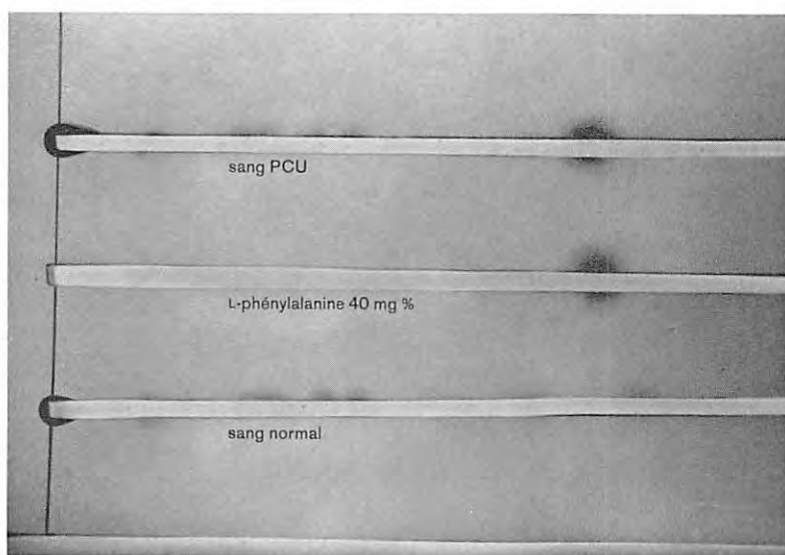
Epreuve d'inhibition bactérienne

L'emploi de l'épreuve d'inhibition bactérienne dans le sang et dans les urines fut mentionné, à l'origine (GUTHRIE et TIECKELMANN²¹), comme un moyen de détection de nouvelles anomalies biochimiques chez les arriérés mentaux. Le pouvoir de la phénylalanine de s'opposer à l'inhibition de la croissance de *bacillus subtilis* par la β -2-thiénylalanine a été utilisé comme méthode simple d'appréciation des taux sanguins de phénylalanine chez les enfants au régime (GUTHRIE^{20, 21}). On imprègne un petit disque de papier filtre par 10 μ l de sérum et on le place sur une plaque d'agar-agar. Comme témoin, on prend des disques imprégnés de sérums dont les taux de phénylalanine sont connus. Après incubation, on compare les zones de croissance entourant les disques. Cette technique fut modifiée par la suite, de manière à s'adapter aux campagnes de dépistage de populations de nouveau-nés, par l'emploi de disques de papier portant des taches de sang séchées (GUTHRIE²⁰) (fig. 1). Une nouvelle modification importante a consisté à utiliser des spores comme inoculat, ce qui évitait de recourir aux techniques bactériologiques habi-

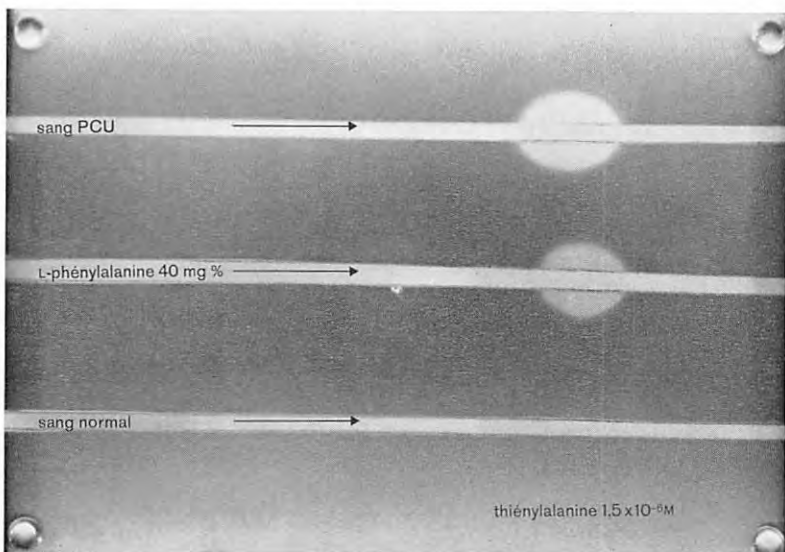
tuelles (GUTHRIE et SUSI²²). Une campagne de grande envergure, réalisée par 29 départements de la santé aux États-Unis, aboutit à la découverte de 39 cas de phénylcétonurie parmi 404 568 enfants (GUTHRIE et WHITNEY²⁴), incitant les états américains qui n'avaient pas été intéressés par la première campagne, ainsi que quinze autres pays, à établir, au cours de 1965, des programmes de dépistage (GUTHRIE²⁶).

On a constaté, dans plusieurs laboratoires, que l'épreuve d'inhibition bactérienne et la méthode fluorimétrique de McCAMAN et ROBINS³⁵ donnaient des résultats comparables (BAKER et coll.⁴; KOCH et coll.²⁹; IRWIN et coll.²⁸; SEARLE et coll.³⁸). La comparaison avec la méthode de LA DU et MICHAEL³² est également favorable (LUND et coll.³³; KUGEL et coll.³¹). Certains centres ont adopté l'épreuve de dépistage pour le contrôle des enfants en traitement diététique, à cause de sa facilité d'emploi (CAHALANE¹¹; COHEN¹⁴; ANDREJEVIĆ et coll.²; BICKEL⁸; KOCH et coll.³⁰; MACCREADY³⁴; STEWART et coll.⁴⁰). Dans bien des cas, on a pu apprendre aux mères à recueillir le matériel nécessaire à l'examen et à l'expédier au laboratoire.

L'un des principaux avantages de l'épreuve d'inhibition consiste en la possibilité d'ajuster la marge de réponse par la modification de la concentration



a



b

Fig. 2: Confirmation en laboratoire de la suspicion de phénylcétonurie, a) par la chromatographie de taches de sang séchées, et b) par l'épreuve d'inhibition.

de l'inhibiteur. Pour la détection de la phénylalanine, on fait appel à une concentration de β -2-thiénylalanine qui donne les résultats les plus sensibles, de l'ordre de 1 à 6 mg/100 ml. L'usage veut qu'on considère tout taux égal ou supérieur à 4 mg/100 ml comme un résultat «positif». A la manière de n'importe quelle épreuve de dépistage, la sensibilité maximale est censée permettre d'éviter les résultats faussement négatifs. Une épreuve

destinée à la détection d'un enfant sur dix mille doit être précise, reproductible et quantitative, faute de quoi elle est sans valeur. Il n'en demeure pas moins que le diagnostic devra être confirmé ensuite par des méthodes plus subtiles, comme c'est le cas, d'habitude, de tout examen de dépistage. La chromatographie sur papier portant les mêmes taches de sang séchées peut être associée à la technique de diffusion sur agar-agar. Pour commencer,

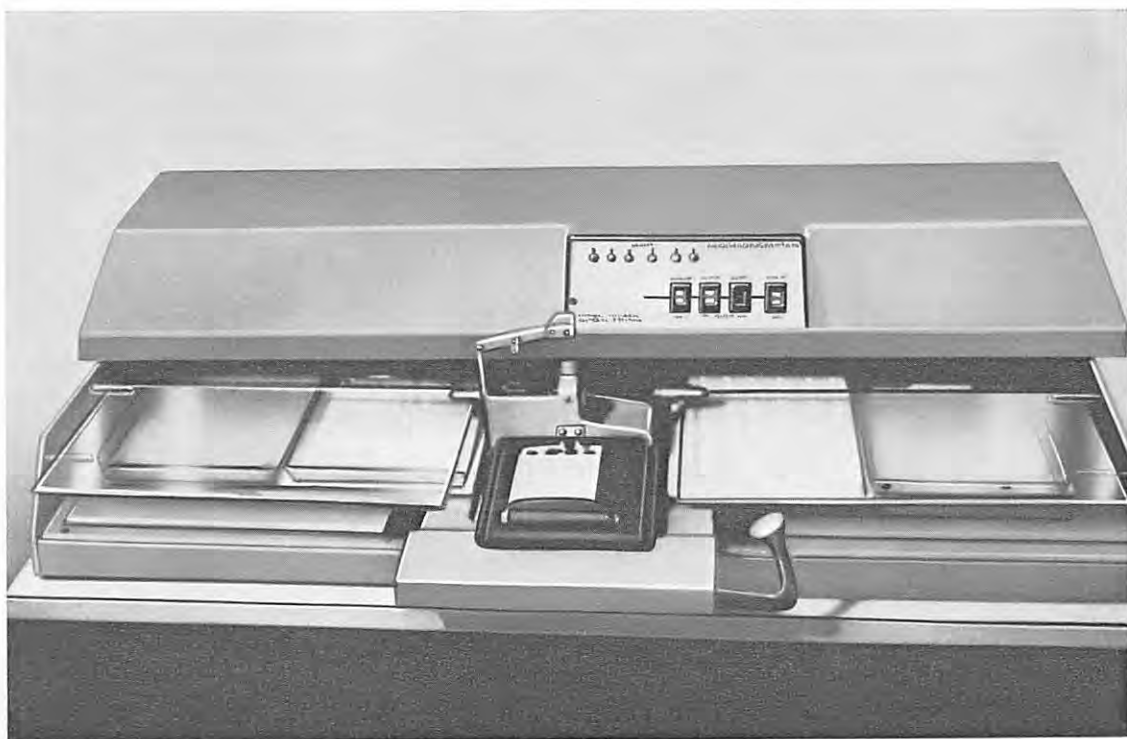


Fig. 3: Automatisation des procédés de dépistage sur les taches de sang. Cet appareil, de Fundamental Products Co., produit et place simultanément sur quatre plaques différentes d'agar-agar quatre disques de 3 mm de diamètre, à partir d'une seule tache de sang séchée. Au lieu des plaques d'agar-agar, on peut utiliser des supports de plastique portant des rangées de cupules. Chaque cupule correspond à un tube à essai en miniature, où les disques peuvent servir à des dosages enzymatiques ou subir une élution pour d'autres examens. L'appareil est programmé de manière que 56 disques soient placés automatiquement sur les supports en plus des 12 disques témoins.

on obtient un chromatogramme sur papier, soit par la méthode d'EFRON¹⁵, qui consiste à insérer un disque de papier avec du sang séché dans un orifice situé sur la ligne de départ du chromatogramme, soit par élution de toute la tache de sang, l'éluat étant déposé ensuite sur le papier. Le chromatogramme est développé par un révélateur approprié, puis séché, et on l'examine à l'obscurité, au rayonnement ultra-violet. On trace, sur le papier, des lignes au crayon pour délimiter les taches, puis on en découpe les zones intéressantes. Ces fragments du chromatogramme peuvent être placés alors sur le même dispositif de diffusion sur agar-agar utilisé pour le dépistage, ce qui permet de localiser le matériel actif (et son coefficient R_f) par la zone de croissance (fig. 2b). Le chromatogramme intact est coloré par un réactif approprié (fig. 2a). Par

cette technique, on compare la substance active à une substance connue, telle que la phénylalanine dont on fait, parallèlement, la chromatographie, en relevant la position des taches, en étudiant son R_f (propriétés physiques, son comportement en présence d'un réactif (propriétés chimiques) et son activité à l'épreuve d'inhibition (propriétés biologiques). La chromatographie est importante, elle aussi, parce qu'elle peut révéler une «tyrosinémie néonatale passagère» dont EFRON¹⁶ et d'autres auteurs ont constaté qu'elle était souvent associée à une élévation modérée de la phénylalanine sanguine.

Toute une série d'épreuves de dépistage bactériennes ont été mises au point pour d'autres «erreurs innées du métabolisme» (GUTHRIE^{23, 25}). Afin de faciliter leur emploi dans son programme

de dépistage viennois, le professeur Otto THALHAMMER⁴² a conçu un appareil à découper à l'emporte-pièce, mû au pied, qui produit à la fois quatre disques de papier de 3 mm de diamètre. On les saisit à la pince ou en aspiration par l'extrémité d'un tube capillaire pour les placer sur quatre porte-objet différents.

L'appareillage le plus perfectionné est le «punch-index» de Fundamental Products Co. (fig. 3). Il est employé avec succès dans six laboratoires, dont le nôtre, où il permet d'entreprendre quatre à huit épreuves différentes. Quatre disques de 3 mm de diamètre sont produits simultanément à partir d'une seule tache de sang et sont placés chacun sur une plaque d'agar-agar, pour les épreuves bactériennes, ou dans la cupule d'une plaque de plastique, pour les autres épreuves. L'appareil est programmé de façon que 56 disques puissent être placés sur les supports, en plus des 12 disques témoins.

Epreuve fluorimétrique pour le dosage de la phénylalanine sanguine

Le dosage de la phénylalanine du sérum, par une méthode fluorimétrique, fut décrit par MCCAMAN et ROBINS³⁵. AMBROSE et coll.¹ en ont publié une étude où ils proposent une technique permettant d'éviter des agents contaminants fluorescents. La méthode initiale a été modifiée par HILL et coll.²⁷ pour l'automatisme et les campagnes de dépistage, de manière à permettre l'emploi des taches de sang desséchées, utilisées pour l'épreuve d'inhibition bactérienne de GUTHRIE²². BOURDILLON et VANDERLINDE¹⁰ affirment avoir amélioré le procédé de HILL, en se servant de taches de sang traitées à l'autoclave, ce qui supprime l'emploi d'un dialyseur. Cette méthode a été utilisée pour des dépistages chez les nouveau-nés dans plusieurs hôpitaux américains qui possédaient déjà l'équipement nécessaire. A notre connaissance, aucune étude comparative entre la méthode fluorimétrique automatisée (reposant sur l'emploi des taches de sang séchées) et le test d'inhibition bactérienne n'a encore été publiée. IRWIN et coll.²⁸, ainsi que SEARLE et coll.³⁸ ont décrit des procédés manuels simples permettant d'employer la méthode de MCCAMAN et ROBINS, avec des disques de papier et une tache de sang séchée. Les résultats qu'ils ont obtenus par cette technique et l'épreuve d'inhibition bactérienne, sont analogues.

Chromatographie sur papier

Pour la mise en évidence de la phénylcétonurie et des autres amino-acidémies, SCRIVER et coll.³⁶ ont eu recours à la chromatographie sur papier unidimensionnelle du sérum de nouveau-nés. EFRON¹⁵ a mis au point une technique simple de chromatographie unidimensionnelle dans laquelle le disque s'obtient à partir du même papier filtre et de la même tache de sang séchée qui convient à l'épreuve d'inhibition bactérienne et que l'on insère dans l'orifice du chromatogramme, celui-ci étant ensuite développé par un solvant approprié. EFRON ne préconise cependant pas de remplacer l'épreuve d'inhibition bactérienne ou la méthode fluorimétrique par sa méthode de dépistage de la phénylcétonurie à la période néonatale. SZEINBERG⁴¹ a modifié la technique d'EFRON en utilisant comme phase mobile préliminaire une association d'isopropanol et d'eau afin de supprimer toute interférence avec les pigments sanguins.

Résultats

On est parvenu à accroître la sensibilité de l'épreuve de dépistage sanguin, l'expérience ayant justifié l'abaissement, de 8 à 4 mg %, du taux limite de phénylalanine, ce qui impose un nouvel examen. Grâce à ce nouveau critère, près de 0,5% des enfants doivent se soumettre à une deuxième épreuve, bien qu'il y ait des variations considérables d'un programme à l'autre. Si l'on admet une proportion de malades de 1 : 10 000, environ 50 enfants doivent être réexaminés pour que l'on puisse déceler un cas. Ce chiffre est considérablement réduit si, sur le même échantillon de sang, l'on cherche une élévation de la tyrosine, selon le principe que nous venons de décrire. Si par des épreuves répétées, on note une élévation permanente de la phénylalanine à 8 mg % ou davantage, la tyrosinémie étant normale, l'enfant doit être soumis à un régime de protection, exempt de phénylalanine (BICKEL⁹). Il y a lieu de vérifier périodiquement la tolérance, au cours de la première année, de l'enfant à la phénylalanine, afin d'éviter une prolongation inutile du traitement (BERRY et coll.⁶; SCRIVER³⁷). Il apparaît que les taches de sang séchées, employées aujourd'hui pour le seul dépistage de la phénylcétonurie par la plupart des laboratoires,

serviront dans un proche avenir à la détection d'un nombre croissant d'«erreurs innées» du métabolisme, dès que l'on aura résolu les difficultés

techniques propres à ces épreuves et que l'on aura pris mieux conscience de la nécessité du dépistage et du traitement précoce d'autres affections.

Bibliographie

- ¹ AMBROSE J.A., INGERSON A., GARRETTSON L.G., CHUNG C.W.: *Clin. chim. Acta* 1967, 15, 493. - ² ANDREJEVIĆ G., VULVOVIĆ D.: *In: Proc. Int. Conf. on Inborn Errors of Metabolism*. Dubrovnik 1966. U.S. Dpt. of Health, Education, and Welfare. Welfare Administration - Children's Bureau. U.S. Govt. Printing Office, Washington, D.C. 1967, p. 61. - ³ AVERY M.E., CLOW C.L., MENKES J.H., RAMOS A., SCRIVER C.R., STERN L., WASSERMAN B.P.: *Pediatrics* 1967, 39, 378. - ⁴ BAKER J.R., CHENG-YI-MING, LIEBESCHUETZ H. J., SANDLER M.: *J. ment. Defic. Res.* 1964, 8, Suppl., 176. - ⁵ BERRY H.K., SUTHERLAND B., GUEST G.M., WARKANY J.: *J. Amer. med. Ass.* 1958, 167, 2189. - ⁶ BERRY H.K., SUTHERLAND B., UMBARGER B.: *J. Amer. med. Ass.* 1966, 198, 1114. - ⁷ BICKEL H., GERRARD J., HICKMANS E.M.: *Lancet* 1953, ii, 812. - ⁸ BICKEL H.: A critical assessment of the dietary treatment of phenylketonuria. Experiences with 45 cases over the last 6 years. *In: Phenylketonuria and allied metabolic diseases*. (Proceedings of a Conference held at Washington, D.C., 1966). Eds. J.A. ANDERSON and K.F. SWAIMAN. U.S. Dpt. of Health, Education, and Welfare. Social and Rehabilitation Service - Children's Bureau. U.S. Govt. Printing Office, Washington, D.C. 1967, p. 99. - ⁹ BICKEL H., BREMER H.J.: *Disch. med. Wschr.* 1967, 92, 700. - ¹⁰ BOURDILLON J., VANDERLINDE R.E.: *Publ. Hlth Rep. (Wash.)* 1966, 81, 991. - ¹¹ CAHALANE S.F.: *Arch. Dis. Childb.* 1968, 43, 141. - ¹² California State Health Dept.: *Family Hlth Bull.* 1963, 6, No. 4. - ¹³ CARSON N.A., CARRÉ I.J., NEILL D.W.: *Arch. Dis. Childb.* 1968, 43, 145. - ¹⁴ COHEN B.E.: *In: Proc. Int. Conf. on Inborn Errors of Metabolism*. Dubrovnik 1966. U.S. Dpt. of Health, Education, and Welfare. Welfare Administration - Children's Bureau. U.S. Govt. Printing Office, Washington, D.C. 1967, p. 56. - ¹⁵ EFRON M.L., YOUNG D., MOSER H.W., MACCREADY R.A.: *New Engl. J. Med.* 1964, 270, 1378. - ¹⁶ EFRON M.L.: *J. Conf. of State & Prov. Publ. Hlth Lab. Directors* 1966, 24, 56. - ¹⁷ FARQUHAR J.W., KANSAS E.T., TAIT H.P.: *Lancet* 1962, ii, 498. - ¹⁸ FÖLLING A.: *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 1934, 227, 169. - ¹⁹ GARROD A.E.: *Lancet* 1908, ii, 1. - ²⁰ GUTHRIE R.: *J. Amer. med. Ass.* 1961, 178, 863. - ²¹ GUTHRIE R., TIECKELMANN H.: The inhibition assay: its use in screening urinary specimens for metabolic differences associated with mental retardation. *In: Proceedings of the London Conference on the Scientific Study of Mental Deficiency*. London 1960. May & Baker, Dagenham 1962, vol. II, p. 672. - ²² GUTHRIE R., SUSI A.: *Pediatrics* 1963, 32, 338. - ²³ GUTHRIE R.: Routine screening for inborn errors in the newborn: "inhibition assays", "instant bacteria" and multiple tests. *In: Proceedings of the International Copenhagen Congress on the Scientific Study of Mental Retardation*. Ed. J. ØSTER & H.V. SLETVED. København 1964, vol. 2, p. 495. - ²⁴ GUTHRIE R., WHITNEY S.: Phenylketonuria: detection in the newborn infant as a routine hospital procedure. Children's Bureau Publication No. 419, U.S. Dpt. of Health, Education, and Welfare. Welfare Administration - Children's Bureau. U.S. Govt. Printing Office, Washington, D.C. 1965. - ²⁵ GUTHRIE R.: Use of simple microbial tests in routine screening for inborn errors in the newborn. *In: Proc. Int. Congr. Pediat.* Ed. T. TAKATSU, Y. FUFUYAMA, I. HIBI, T. FURUKAWA and T. KURUMADO. Tokyo 1965, p. 119. - ²⁶ GUTHRIE R.: Laboratory screening and diagnosis. *In: Proc. Int. Conf. on Inborn Errors of Metabolism*. Dubrovnik 1966. U.S. Dpt. of Health, Education, and Welfare. Welfare Administration - Children's Bureau. U.S. Govt. Printing Office, Washington, D.C. 1967, p. 17. - ²⁷ HILL J.B., SUMMER G.K., PENDER M.W., ROSZEL N.O.: *Clin. Chem.* 1965, 11, 541. - ²⁸ IRWIN H.R., UNANUE E., NOTRICA S.: *Amer. J. clin. Path.* 1967, 47, 401. - ²⁹ KOCH R., WILLIAMSON M.L., DONNELL G.N., GUTHRIE R., STRAUS R., COFFELT R.W., FISH C.H.: *J. Pediat.* 1966, 68, 905. - ³⁰ KOCH R., ACOSTA P., FISHLER K.: Observations of phenylketonuria. *In: Phenylketonuria and allied metabolic diseases*. (Proceedings of a Conference held at Washington, D.C. 1966). Eds. J.A. ANDERSON and K.F. SWAIMAN. U.S. Dpt. of Health, Education, and Welfare. Social and Rehabilitation Service - Children's Bureau. U.S. Govt. Printing Office, Washington, D.C. 1967, p. 116. - ³¹ KUGEL R.B., LUNDGREN R.G., jr., FEDGE A.K.: *Amer. J. ment. Defic.* 1966, 71, 244. - ³² LA DU B.N., MICHAEL P.J.: *J. Lab. clin. Med.* 1960, 55, 491. - ³³ LUND E., VOLLMOND K., OVLISEN B.: *Acta path. microbiol. scand.* 1965, 64, 299. - ³⁴ MACCREADY R.A.: Public health laboratory screening programs. *In: Phenylketonuria and allied metabolic diseases*. (Proceedings of a Conference held at Washington, D.C. 1966). Eds. J.A. ANDERSON and K.F. SWAIMAN. U.S. Dpt. of Health, Education, and Welfare. Social and Rehabilitation Service - Children's Bureau. U.S. Govt. Printing Office, Washington, D.C. 1967, p. 157. - ³⁵ MCCAMAN M.W., ROBINS E.: *J. Lab. clin. Med.* 1962, 59, 885. - ³⁶ SCRIVER C.R., DAVIES E., CULLEN A.M.: *Lancet* 1964, ii, 230. - ³⁷ SCRIVER C.R.: *Pediatrics* 1967, 39, 764. - ³⁸ SEARLE B., MIJUSKOVIC M.B., WIDELock D., DAVIDOW B.: *Clin. Chem.* 1967, 13, 621. - ³⁹ STEPHENSON J.B.P., McBEAN M.S.: *Brit. med. J.* 1967, III, 582. - ⁴⁰ STEWART J.M., ASHLEY C.G.: *J.-Lancet* 1967, 87, 162. - ⁴¹ ZEINBERG A.: *In: Conf. on Inborn Errors of Metabolism*. Dubrovnik 1966. U.S. Dpt. of Health, Education, and Welfare. Welfare Administration - Children's Bureau. U.S. Govt. Printing Office, Washington, D.C. 1967, p. 37. - ⁴² THALHAMMER O.: Communication personnelle (1967). - ⁴³ TURNER B.: Communication personnelle (1965).

Mesure biologique de la sécrétion ectopique d'hormones par des tumeurs malignes

A la suite de recherches longues et minutieuses ayant conduit à la synthèse de l'ocytocine, à l'échelle industrielle, de l'élucidation aussi de la formule développée de la vasopressine que l'on réussit également à produire par synthèse, on s'est adonné, dans les laboratoires de recherche de SANDOZ, à l'étude approfondie de la synthèse d'analogues des hormones neuro-hypophysaires et de leur effets. Les études pharmacologiques et les méthodes auxquelles on a dû faire appel, ont permis d'aborder aussi certains aspects de l'endocrinologie clinique, en particulier celui de la sécrétion ectopique d'hormones par des tumeurs malignes.

Par sécrétion hormonale ectopique, on entend la production d'hormones ou de substances voisines par des tissus autres que les glandes endocrines, le plus souvent néoplasiques. Au cours des récentes années, il s'est avéré de plus en plus que des tumeurs non endocriniennes pouvaient sécréter de l'hormone corticotrope, de l'hormone thyroïdienne, de la vasopressine, de l'hormone parathyroïdienne, de l'insuline, du glucagon, de l'érythropoïétine, de la gonadotrophine chorionique ou des polypeptides apparentés.

En 1938, WINKLER et CRANKSHAW¹⁵ ont publié le cas d'un malade atteint d'un épithélioma des bronches, associé à une hyponatrémie et à une natriurèse anormalement élevée. Vingt ans après, SCHWARTZ et coll.¹⁶ étudiaient de manière approfondie deux cas analogues. L'état de ces malades ressemblait à celui de sujets bien portants auxquels on aurait administré de fortes doses de vasopressine, ce qui fit admettre qu'ils souffraient d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. De nombreuses études ont été publiées, par la suite, portant sur de tels cas auxquels on attribua ultérieurement le nom de syndrome de Schwartz-Bartter.

Le diagnostic en est fondé sur les éléments suivants: hypo-osmolarité plasmatique, hyponatrémie (corrigée par une déplétion aqueuse), hypertonie urinaire, hypernatriurie (également corrigée par la déplétion d'eau), en l'absence de maladie

rénale ou surrénalienne, d'hypotension, de déshydratation ou d'urémie. On suppose que la sécrétion d'hormone antidiurétique (c'est-à-dire d'arginine-vasopressine) ou d'un polypeptide de type neuro-hypophysaire étroitement apparenté, est augmentée chez ces malades, d'autant qu'il existe une activité antidiurétique exagérément supérieure à la normale.

La présence d'une substance douée de propriétés antidiurétiques dans un épithélioma des bronches à petites cellules, chez un malade souffrant d'un syndrome de Schwartz-Bartter, fut démontrée en 1963 (AMATRUDA et coll.¹⁷), puis elle a été confirmée (cf. BARTTER et SCHWARTZ¹⁸). Comme l'activité antidiurétique de cette substance était du même type que celle de l'arginine-vasopressine, qu'elle était inhibée par le thioglycolate et que ses courbes d'action en fonction de la dose prenaient la même allure que celles de l'arginine-vasopressine, on en vint à supposer une analogie des deux produits.

Les études biologiques d'extraits tumoraux, dans les laboratoires de SANDOZ, ont permis de mieux conclure à la présence soit de l'hormone antidiurétique humaine, soit d'un polypeptide très voisin. Le «profil pharmacologique» du matériel à l'étude, insoluble dans l'acétone, soluble dans l'acide acétique dilué et sensible à l'inactivation au thioglycolate, indique un rapport, entre l'activité antidiurétique et les activités vasopressive et galactokinétique, très proche de celui de l'arginine-vasopressine, soit de l'hormone antidiurétique humaine (tableau 1).

On en a conclu que la tumeur contenait de l'hormone antidiurétique humaine (ou un polypeptide de type neuro-hypophysaire apparenté) provenant d'une sécrétion ectopique, la présence de l'autre hormone neuro-hypophysaire, l'ocytocine, étant peu plausible.

Cette opinion a été confirmée par l'étude d'extraits d'une autre tumeur (SAWYER¹⁹), offrant les mêmes rapports que l'arginine-vasopressine, pour les activités antidiurétique et vasopressive chez le rat et la perméabilité à l'eau de la vessie du crapaud.

Ce principe actif d'origine ectopique s'est comporté, à la chromatographie, de la même façon que la vasopressine et a fait preuve de la même sensibilité à l'égard de certains enzymes.

Les éléments actuels militent nettement en faveur de l'hypothèse selon laquelle la substance anti-diurétique décelée dans certaines tumeurs non endocriniennes correspondrait à l'hormone anti-diurétique humaine. On fit, récemment, une nouvelle découverte par l'étude d'extraits d'un épithélioma pseudo-glandulaire du pancréas, producteur d'hormones (MARKS et coll.¹⁰). Deux tumeurs distinctes avaient été décelées chez un homme de 59 ans présentant un syndrome de Schwartz-Bartter: un épithélioma primitif des bronches à petites cellules, et un épithélioma pseudo-glandulaire, également primitif, du pancréas. On a étudié l'activité hormonale des deux tissus tumoraux, l'étude du second ayant abouti à des résultats positifs. Les dosages biologiques de l'extrait à l'acide acétique de la poudre desséchée à l'acétone de la tumeur pancréatique comprirent l'évaluation quantitative de cinq activités particulièrement caractéristiques des hormones neuro-hypophysaires.

Méthodologie

1. *L'activité antidiurétique* fut mesurée chez des rats saturés en eau, anesthésiés à l'alcool (JEFFERS et coll.⁹; SAWYER¹¹). Les détails de la technique en ont été décrits (BERDE et CERLETTI⁴).

Tableau 1: Activités pharmacologiques d'un épithélioma des bronches à petites cellules (mU/mg de poudre desséchée à l'acétone) et de l'arginine-vasopressine (UI/mg de peptide). Entre parenthèses figurent les rapports de ces activités en pour-cent, l'effet antidiurétique étant égal à 100 % (BERDE⁵).

Préparation ou produit	Activité		
	inhibition de la diurèse (rat)	tension artérielle (rat)	glande mammaire (lapine)
Epithélioma des bronches à petites cellules	7 ± 1 (100% ± 14%)	5,6 ± 0,2 (80% ± 3%)	1,3 (19%)
Arginine-vasopressine	400 ± 40 (100% ± 10%)	400 ± 40 (100% ± 10%)	65 ± 8 (16% ± 2%)

2. *L'activité vasopressive* fut appréciée chez le rat anesthésié à l'uréthane, ayant reçu, au préalable, un bloqueur adrénérgique, conformément aux indications de la Pharmacopée britannique 1963⁸.

3. *L'activité galactokinétique* fut mesurée chez des lapines en période de lactation, sous anesthésie à l'uréthane, sans qu'elles fussent soumises à la respiration artificielle, par l'enregistrement de la pression intramammaire, selon des détails décrits par ailleurs (BERDE et CERLETTI³).

4. *L'effet utérotonique* fut étudié sur l'utérus isolé de la rate, dans un soluté isotonique dépourvu de magnésium, à 32° C. Les animaux étaient en œstrus provoqué. Pour de plus amples détails, cf. BERDE et SAAMELI⁶.

5. *L'effet dépressur chez l'oiseau* fut constaté chez des coqs en coma barbiturique, en accord avec les recommandations de la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique 1950¹⁴.

Les activités caractéristiques des hormones neuro-hypophysaires ont été exprimées en unités internationales (UI) par milligramme de poudre desséchée à l'acétone. Elles ont été déterminées par comparaison au 3ème étalon international pour les substances ocytociques, vasopressives et anti-diurétiques, qui contient de l'arginine-vasopressine et de l'ocytocine, c'est-à-dire deux hormones neuro-hypophysaires également spécifiques de l'espèce humaine.

Par ailleurs, afin de s'assurer que les activités observées étaient bien dues à un composé contenant un pont disulfure (S-S), on a éprouvé leur sensibilité au thioglycolate.

Résultats et discussions

On a pu mettre en évidence un certain nombre d'activités biologiques de type neuro-hypophysaire très puissantes, du même genre que celles de la poudre de neuro-hypophyse desséchée à l'acétone. Les effets observés étaient morphologiquement différents de ceux de l'étalon, c'est-à-dire de l'arginine-vasopressine et de l'ocytocine, et étaient compensés par le thioglycolate.

Le tableau 2 fait état des différentes activités exprimées en unités internationales par mg de poudre desséchée à l'acétone et en pour-cent de l'effet

galactokinétique hautement spécifique. En outre, les activités du facteur neuro-hypophysaire aux différentes épreuves sont comparées à celles des hormones neuro-hypophysaires connues, l'ocytocine et l'arginine-vasopressine, d'un mélange de celles-ci à parties égales (1:1), et à celles d'une hormone neuro-hypophysaire présente chez des vertébrés autres que les mammifères, l'arginine-vasotocine.

On peut caractériser, ainsi, le profil pharmacologique de l'extrait de la tumeur pancréatique:

activité utérotonique: activité dépressive chez l'oiseau: activité galactokinétique: activité vasopressive: activité antidiurétique = 98:92:100:77:56.

Ce profil n'est ni celui de l'arginine-vasopressine, ni celui de l'ocytocine. On a trouvé, à cela, plusieurs explications:

1. Il se peut que la tumeur ait synthétisé un peptide de type neuro-hypophysaire n'ayant pas encore été décelé parmi les espèces vivantes et ne correspondant à aucun des nombreux analogues des hormones neuro-hypophysaires qui, au cours de ces dernières années, ont fait l'objet de recherches ou ont été produits par synthèse dans nos laboratoires (voir p. ex. BERDE et BOISSONNAS⁷). L'hormone pourrait donc être un polypeptide de type

neuro-hypophysaire dont la structure demeure inconnue.

2. Une hormone neuro-hypophysaire que l'on trouve cependant chez les vertébrés autres que les mammifères, l'arginine-vasotocine, offre une répartition à peu près semblable des cinq activités pharmacologiques envisagées. Comme ses activités galactokinétique et dépressive chez l'oiseau sont néanmoins près de deux fois supérieures à son activité utérotonique, il est peu probable que ce soit cette hormone qui se trouve dans la tumeur, d'autant plus qu'il faudrait admettre que le tissu cancéreux a régressé jusqu'à synthétiser un peptide phylogéniquement «atavique».

3. Il semble plus probable que la tumeur ait produit les deux hormones neuro-hypophysaires humaines, soit l'arginine-vasopressine et l'ocytocine, en proportions sensiblement égales, comme cela se passe, à l'état normal, pour la neuro-hypophyse. Le profil pharmacologique d'un tel mélange - dont l'effet prédominant chez l'homme se fait sentir sur la diurèse - serait de 100:100:100:89:89. Ces rapports sont pratiquement ceux que l'on a noté pour la tumeur pancréatique.

Il est donc très vraisemblable que la tumeur contenait un mélange d'arginine-vasopressine et

Tableau 2: Analyse pharmacologique d'une tumeur pancréatique. Les activités sont exprimées en unités internationales et en pour-cent de l'effet galactokinétique.

Substance	Activités ocytociques			Activités vasopressives	
	utérus isolé (rat)	tension artérielle (poulet)	glande mammaire (lapine)	tension artérielle (rat)	inhibition de la diurèse (rat)
Extrait de tumeur pancréatique correspondant à 1 mg de poudre desséchée à l'acétone	0,51 ± 0,05 98 %	~0,48 92 %	0,52 ± 0,07 100 %	~0,40 77 %	0,29 ± 0,03 56 %
Arginine-vasopressine 1 mg	16 ± 4 25 %	60 ± 6 92 %	65 ± 8 100 %	400 ± 40 613 %	400 ± 40 613 %
Ocytocine 1 mg	450 ± 30 100 %	450 ± 30 100 %	450 ± 30 100 %	5 ± 1 1,1 %	5 ± 1 1,1 %
Activités caractéristiques d'un mélange à parties égales	450 100 %	450 100 %	450 100 %	400 89 %	400 89 %
Arginine-vasotocine 1 mg	115 ± 15 55 %	285 ± 40 136 %	~210 100 %	245 ± 15 117 %	250 ± 35 119 %

d'ocytocine dans des proportions approximatives de 1:1. Cette explication est encore corroborée par les résultats de dosages radio-immunologiques spécifiques de l'arginine-vasopressine, entrepris sur un extrait tumoral et ayant indiqué 0,38 UI d'arginine-vasopressine par mg de poudre desséchée à l'acétone.

Quelles que soient les hypothèses qui militent en faveur de la production d'hormones du type neurohypophysaire par des tissus néoplasiques non différenciés, l'étude des sécrétions hormonales ectopiques aura contribué grandement à élargir nos connaissances de la biologie, notamment de l'activité de synthèse, de la cellule cancéreuse.

Bibliographie

- ¹ AMATRUDA T.T., jr., MULROW P.J., GALLAGHER J.C., SAWYER W.H.: *New Engl. J. Med.* 1963, 269, 544. - ² BARTTER F.C., SCHWARTZ W.B.: *Amer. J. Med.* 1967, 42, 790. - ³ BERDE B., CERLETTI A.: *Acta endocr. (Kbb.)* 1960, 34, 543. - ⁴ BERDE B., CERLETTI A.: *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 1961, 19, 135. - ⁵ BERDE B.: Les analogues synthétiques des hormones neurohypophysaires. Sont-ils une clef des troubles de l'hormonogénèse de ce système? *In: Les troubles congénitaux de l'hormonogénèse.* Ed. A. SOULAIRAC. Masson, Paris 1965, p. 33. - ⁶ BERDE B., SAAMELI K.: Evaluation of substances acting on the uterus. *In: Methods in drug evaluation.* Eds. P. MANTEGAZZA and F. PICCININI. North-Holland Publ. Co., Amsterdam 1966, p. 481. - ⁷ BERDE B., BOISSONNAS R.A.: Basic pharmacological properties of synthetic analogues and homologues of the neurohypophysial hormones. *In: Neurohypophysial hormones and similar polypeptides.* Ed. B. BERDE. Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. XXIII. Springer, Berlin 1968, p. 802. - ⁸ British Pharmacopoeia: The Pharmaceutical Press, London 1963. - ⁹ JEFFERS W.A., LIVEZEY M.M., AUSTIN J.H.: *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 1942, 50, 184. - ¹⁰ MARKS L.J., BERDE B., KLEIN L.A., ROTH J., GOONAN S.R., BLUMEN D., NABSETH D.C.: *Amer. J. Med.* 1968, 45, 967. - ¹¹ SAWYER W.H.: *Endocrinology* 1958, 63, 694. - ¹² SAWYER W.H.: *J. clin. Endocr.* 1967, 27, 1497. - ¹³ SCHWARTZ W.B., BENNETT W., CURELOP S., BARTTER F.C.: *Amer. J. Med.* 1957, 23, 529. - ¹⁴ United States Pharmacopoeia: 14th Revision. Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1950. - ¹⁵ WINKLER A.W., CRANKSHAW O.F.: *J. clin. Invest.* 1938, 17, 1.

Murray L. Barr et la découverte de la chromatine sexuelle

L'épopée d'une science nouvelle commença par l'entrée à l'Institut d'anatomie de la Faculté de médecine de l'Université de l'Ontario occidental, dirigé par Murray L. Barr, d'un jeune licencié en biologie, Ewart G. Bertram, maintenant professeur d'anatomie à l'Université de Toronto. Leur collaboration étroite devait conduire à la découverte de la chromatine sexuelle.

Au cours de son service comme médecin officier de la Royal Canadian Air Force, Murray Barr s'était intéressé au problème de la fatigue en vol et avait décidé d'étudier, chez l'animal de laboratoire, les processus fondamentaux de la fatigue des cellules nerveuses. Il s'aperçut qu'une masse chromatinienne plus volumineuse que les autres changeait de position à l'intérieur du noyau, selon que les cellules nerveuses se fatiguaient ou que cette fatigue s'était dissipée. Il observa, en outre, que cette boule de chromatine était présente dans les neurones répondant des mouvements de la langue, chez la chatte, mais qu'elle faisait défaut dans ces mêmes cellules du chat. Cette observation fondamentale d'une différence d'ordre sexuel des cellules de l'organisme fut publiée par Barr et Bertram en 1949.

A ce stade des recherches, on ne pouvait préciser si la présence d'une masse chromatinienne spécifique à l'intérieur des cellules constituait un phénomène universel ou si celui-ci se limitait aux chats, voire à certains types de neurones. Barr et ses collaborateurs entreprirent alors l'examen des neurones dans différentes régions du système nerveux et dans d'autres organes du chat. Simultanément, des cellules d'embryons de chat et de divers autres animaux furent examinées. Ces travaux furent menés à bien, de 1949 à 1953, par un groupe comprenant, outre E. Bertram et L. Bertram, K. L. Moore, M. A. Graham, H. Lindsay, R. Prince, R. A. Haggart, Y. Crouch, B. Schurman et P. Mylle. Ces investigations détaillées et laborieuses permirent de constater qu'une différence de structure, en fonction du sexe, apparaissait dans les cellules de l'embryon du chat 19 jours déjà après la conception et qu'elle existait dans les divers tissus

de l'ensemble des animaux examinés, à l'exception des rongeurs.

Par ces études, on obtint nombre de détails sur la chromatine sexuelle. Il s'agit d'une marque des cellules des sujets femelles, son diamètre est d'environ 1 micron et elle est facilement visible au microscope optique habituel à un fort grossissement. Le corpuscule de chromatine sexuelle se localise en regard de la face interne de la membrane nucléaire. Ses propriétés de coloration montrent qu'il contient de l'acide désoxyribonucléique (ADN). De toute évidence, la présence ou l'absence de ce corpuscule est liée à l'existence d'une paire de chromosomes sexuels XX ou XY.

L'expérimentation animale étant suffisamment avancée, on put aborder l'étude des cellules humaines. Ce fut la tâche de K. L. Moore, actuellement professeur d'anatomie à l'Université de Manitoba, et de M. L. Barr. Ils s'aperçurent très vite que les cellules de l'homme, comme celles de nombreuses autres espèces, présentaient aussi une différence de structure suivant le sexe. Ils furent amenés, également, dans le cadre de leurs travaux, à examiner une série de tumeurs. L'observation la plus intéressante fut celle de la présence de chromatine sexuelle, donc d'une caractéristique féminine, dans les cellules des tératomes, même au cas où la tumeur dépendait d'un organisme masculin.

Vers 1953, A. Ham, W. Dafoe et W. Kerr, de Toronto, firent remarquer à Barr la possibilité d'employer ce «marqueur» cellulaire pour étudier les patients montrant des anomalies de développement du tractus génital. En clinique, il fallait pouvoir faire appel à une épreuve simple. Moore, Graham et Barr mirent au point une épreuve par biopsie cutanée; on la simplifia ensuite en raclant des cellules de la muqueuse buccale, technique du frottis buccal qui depuis s'est largement répandue. L'étude de la chromatine sexuelle a montré que les hermaphrodites femelles possédaient cette masse chromatinienne dans leurs cellules, comme des femmes normales, contrairement aux hermaphrodites mâles, qui se comportent à cet égard comme



des hommes normaux. Cette épreuve conduisit, en outre, à des découvertes inattendues concernant deux anomalies particulières, le syndrome de Turner et le syndrome de Klinefelter. En 1954, des chercheurs américains, brésiliens et anglais annonçaient simultanément que les cellules de la plupart des personnes atteintes de syndrome de Turner ne contenaient pas de corpuscules de chromatine sexuelle et, en 1956, E. Plunkett et M. L. Barr, à London, dans l'Ontario, montraient que les sujets présentant un syndrome de Klinefelter possédaient ce corpuscule dans leurs cellules, les différenciant ainsi de celles d'hommes normaux.

En 1959, Jacobs et Strong, d'Edinburgh, démontrèrent que la présence de chromatine sexuelle, dans le syndrome de Klinefelter, allait de pair avec

l'existence d'un complexe XXY au lieu de la paire de chromosomes sexuels XY. La même année, Ford et ses collaborateurs, en Angleterre, découvraient que l'absence de cette même chromatine dans le syndrome de Turner s'accompagnait de l'existence d'un seul chromosome sexuel X.

De multiples documents attestaient que le risque d'oligophrénie était supérieur à la moyenne chez les patients atteints de syndrome de Klinefelter. Des frottis buccaux systématiques entrepris dans les Ontario Hospital Schools, Orillia et Aurora, par Barr et ses collaborateurs, ont révélé qu'environ un enfant sur cent possédait un corpuscule de chromatine et était donc sujet au syndrome de Klinefelter. On fit des constatations analogues dans des institutions pour enfants retardés en Californie, au Maryland et en Ecosse. Le syndrome de Klinefelter, dans son ensemble, n'est responsable cependant que d'une très faible proportion d'arriérations mentales. L'anomalie chromosomique la plus couramment en rapport avec une oligophrénie est la présence d'un chromosome non sexuel, soit d'un autosome supplémentaire, anomalie qui conduit au mongolisme, comme l'ont démontré pour la première fois Lejeune et ses collaborateurs, de Paris.

Murray Llewellyn Barr est né le 20 juin 1908 dans une ferme proche du village de Belmont, dans l'Ontario. Ses parents avaient émigré au Canada, venant du comté d'Antrim, en Irlande du Nord. Il fréquente l'école primaire de Belmont et suit un enseignement secondaire à la proche ville de London (Ontario). Entrant à l'Université de l'Ontario en 1926, il en obtient le titre de «bachelor of arts» en 1930 et de docteur en médecine en 1933.

Barr compte se spécialiser en neurologie et, pour approfondir ses notions fondamentales d'anatomie du système nerveux, il devient moniteur d'anatomie à l'Université de l'Ontario en 1936. Durant les mois d'été en 1938 et 1939, il poursuit des recherches en neuro-histologie à l'Université du Minnesota, sous la direction du professeur A. T. Rasmussen. Il acquiert le titre de «master of science» en 1938.

La guerre interrompt ses projets de spécialisation et il rejoint le Royal Canadian Army Medical Corps, d'où il est muté, en 1941, dans le service médical de la Royal Canadian Air Force. Il est occupé dans divers services de la R.C.A.F. au

Canada, principalement comme conseiller médical des services de recrutement. Durant deux ans, il préside le service de la santé de la R.C.A.F. à Londres.

Il regagne l'Université de l'Ontario en 1945, se lance dans des travaux de cytologie et décide de poursuivre une carrière universitaire. Nommé successivement professeur d'anatomie en 1951, directeur du nouveau service d'histologie en 1953, et directeur de l'Institut d'anatomie en 1964, il renonce à cette charge en 1967, afin de pouvoir se mieux consacrer à la recherche et à l'enseignement.

Le professeur Barr est membre de nombreuses sociétés savantes, dont l'American Association for the Advancement of Science, l'American Association of Anatomists, l'American Society of Human Genetics, l'Anatomical Society of Great Britain and Ireland, l'Association for Research in Nervous and Mental Diseases, l'Association canadienne des anatomistes, qu'il préside de 1959 à 1960, la Société canadienne de neurologie, la Société canadienne de biologie cellulaire, la Société canadienne de recherches cliniques, la Société de génétique du

Canada, la Ontario Psychiatric Society and Teratology Society. Il est aussi l'auteur de quelque 90 publications.

Murray L. Barr se vit attribuer de nombreuses marques d'honneur, en témoignage de ses travaux originaux sur la chromatine sexuelle et les troubles du développement chez l'homme. Il reçut le prix de la Société canadienne de gynécologie et d'obstétrique en 1956, le Papanicolaou Arvard de l'American Society of Cytology en 1964, le prix Maurice Goldblatt de cytologie de l'Académie internationale de cytologie en 1968, et porta, en 1962, la médaille de l'American College of Physicians. Il fut nommé, par ailleurs, membre de la Société royale du Canada en 1958, «fellow» de l'American College of Physicians en 1965, et «honorary fellow» de l'American Society of Gynecology en 1966. Il donna, en outre, des cours au Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada en 1959. En 1966, Murray L. Barr fut promu au grade de docteur en médecine honoris causa de l'Université de Bâle.

Marié en 1934 avec Ruth King, de l'Ohio, le professeur Barr est père de quatre enfants.

Il y a cinquante ans

Il y a cinquante ans, en 1919,

on envisagea, en fonction des altérations pathologiques de l'électrocardiogramme, de poser le diagnostic de la thrombose coronarienne et d'obtenir d'éventuelles données sur la localisation de l'infarctus. HERRICK J. B.: Thrombosis of the coronary arteries. *J. Amer. med. Ass.* 1919, 72, 387.

on qualifia le composé alimentaire hydrosoluble agissant contre le scorbut de «water-soluble C factor», l'emploi de la lettre C s'étant perpétué dans le terme de «vitamine C». DRUMMOND J. C.: Note on the rôle of the antiscorbutic factor in nutrition. *Biochem. J.* 1919, 13, 77.

fut constaté que les capillaires se dilataient dans le muscle strié, au travail, par rapport à l'état de repos, et que le nombre de capillaires ouverts par unité de surface était fonction du métabolisme musculaire. KROGH A.: The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J. Physiol.* 1918/19, 52, 409.

fut établie l'entité du syndrome de la métropathie hémorragique. SCHRÖDER R.: Die Pathogenese der Meno- und besonders der Metrorrhagien. *Arch. Gynäk.* 1919, 110, 633.

furent publiées des études approfondies de la valeur nutritive du grain de froment et de ses constituants, et fut abordée, dans le cadre des notions alors nouvelles du rôle des vitamines dans l'alimentation, la question de l'importance du degré de mouture. OSBORNE T. B., MENDEL L. B.: The nutritive value of the wheat kernel and its milling products. *J. biol. Chem.* 1919, 37, 557.

fut déterminé l'effet des hormones sexuelles sur la croissance tumorale. LOEB L.: Further investigations on the origin of tumors in mice. *J. med. Res.* 1919/20, 40, 477.

on prôna le traitement du rachitisme par le rayonnement ultra-violet artificiel. HULDSCHINSKY K.: Heilung von Rachitis durch künstliche Höhensonne. *Dtsch. med. Wschr.* 1919, 45, 712.

fut envisagé le diagnostic radiologique de l'ulcère duodénal. ÅKERLUND Å.: Röntgenologiska duodenalobservationer. *Hygiea (Stockh.)* 1919, 81, 449.

parut un important travail complémentaire sur le choc histaminique. DALE H. H., LAIDLAW P. P.: Histamine shock. *J. Physiol. (Lond.)* 1919, 52, 355.

Il y a cent ans

Il y a cent ans, en 1869,

fut réussie, pour la première fois, l'opération qui consiste à déposer de petits greffons épidermiques sur un tissu granuleux sain, aboutissant à la cicatrisation de tout le territoire cutané lésé; c'était le début de l'ère prometteuse de la greffe épidermique libre, voire de la greffe libre de la peau. REVERDIN J. L.: Greffe épidermique. *Bull. Soc. Chirurgie Paris* 1869, 10, 511.

on chercha à déterminer l'origine de certaines variations périodiques de la tension artérielle, les ondes de Traube-Hering, dont on nota qu'elles étaient en rapport avec la respiration, qu'elles dépendaient du système nerveux central et qu'elles étaient provoquées par des réactions vasculaires. HERING E.: Über den Einfluss der Athmung auf den Kreislauf. Erste Mitteilung: Über Athembewegungen des Gefäßsystems. *Sitzungsber. d. Kais. Akad. Wiss., Wien*, 1869, 60, II. Abt., 829.

fut décrit un pléthysmographe adapté au bras, servant à l'étude des phénomènes circulatoires. FICK A.: Die Geschwindigkeitskurve in der Arterie des lebenden Menschen. *Untersuch. aus dem Physiol. Lab. d. Zürich. Hochschule*, 1869, I. Heft, p. 51.

on observa, sur le mésentère du cobaye, des mouvements périodiques des vaisseaux lymphatiques et, connaissant l'existence de valvules dans ces vaisseaux, on leur attribua un rôle important dans le maintien du courant de la lymphe. HELLER A.: Über selbständige rythmische Contractionen der Lymphgefäße bei Säugethieren. *Zbl. med. Wiss.* 1869, 7, 545.

fut construit un collecteur d'énergie, connu aujourd'hui par le nom d'«intégrateur», servant aux études de physiologie musculaire. FICK A.: Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Erhaltung der Kraft bei der Muskelzusammenziehung. *Untersuch. aus dem Physiol. Lab. d. Zürich. Hochschule*, 1869, I. Heft, p. 1.

on étudia le rôle du voile du palais dans la formation des sons. PASSAVANT G.: Über die Verschlussung des Schlundes beim Sprechen. *Arch. path. Anat.* 1869, 46, 1.

fut créée une importante revue d'ophtalmologie qui parut en allemand et en anglais. KNAPP H., Moos S.: *Archives of Ophthalmology and Otology*. Wood & Co., New York, et Müller'sche Hofbuchhandlung, Carlsruhe, 1869.

fut établie, par des études du phénomène de copulation de la grenouille, notamment par l'analyse du réflexe de coasement, la notion de l'inhibition des réflexes par des centres supérieurs, et celle de la levée de cette inhibition par l'inactivation de ces centres. GOLTZ F.: Beiträge zur Lehre von den Functionen der Nervencentren des Frosches. Verlag A. Hirschwald, Berlin, 1869.

on découvrit, par des études sur l'extrémité postérieure de la grenouille, pour lesquelles du soluté de chlorure de sodium à 0,6% se révéla être un milieu particulièrement favorable, que le glycogène était un constituant normal du muscle, dont le taux diminuait au cours de la contraction musculaire. NASSE O.: Beiträge zur Physiologie der contractilen Substanz. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 1869, 2, 97.

Hydergine[®]



**agit sur les symptômes essentiels de
la sclérose cérébrale et de l'hypertension
des gens âgés
maux de tête, vertiges
diminution de l'attention
irritabilité, insomnies**

Grâce au précieux concours de 6000 médecins, une enquête montre que, selon 80% d'entre eux, les maux de tête et les vertiges répondent le mieux à l'Hydergine dont l'action favorable s'exerce aussi sur la diminution de l'attention, sur l'irritabilité et les insomnies

Par sa très bonne tolérance, facteur essentiel de tout traitement d'entretien, l'Hydergine contribue ainsi au bien-être général des malades

Les dorsalgies chez les sujets âgés

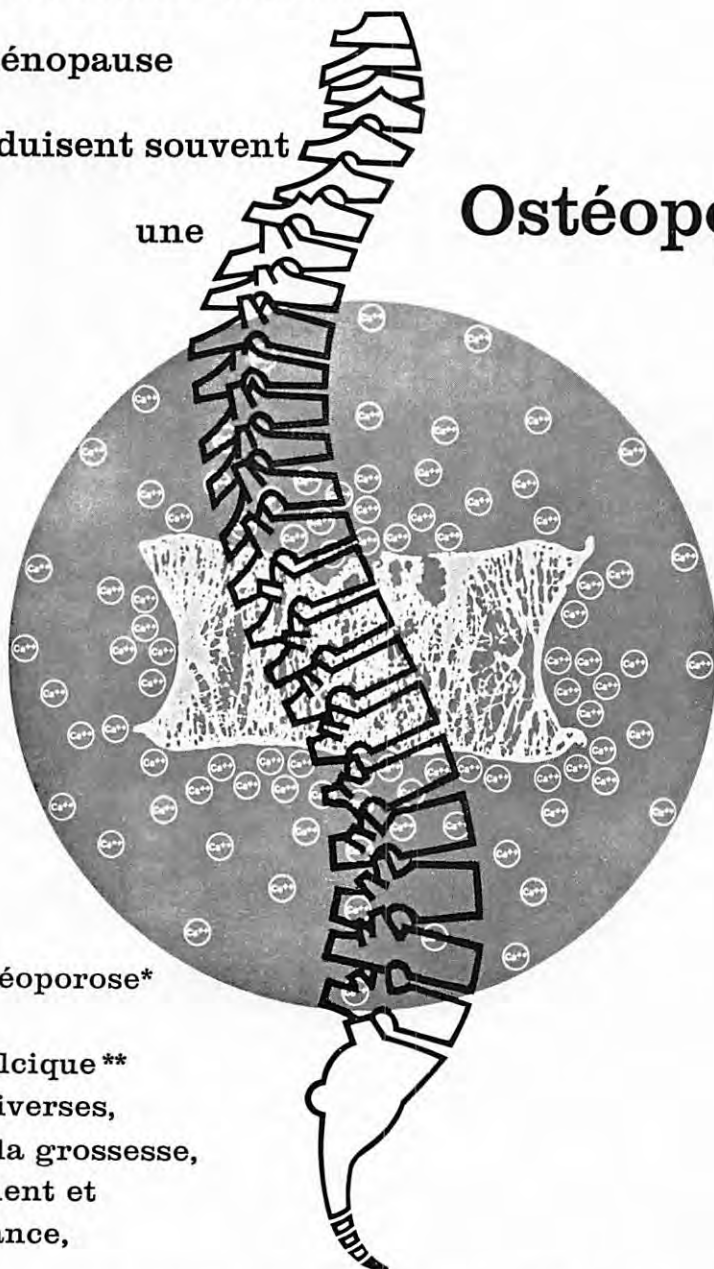
surtout chez les femmes

après la ménopause

traduisent souvent

une

Ostéoporose



En cas d'ostéoporose*
et
de déficit calcique**
d'origines diverses,
au cours de la grossesse,
de l'allaitement et
de la croissance,

Calcium-Sandoz forte

* 4 à 6 comprimés effervescents (soit 2000 à 3000 mg de calcium) par jour.

** 1 à 2 comprimés effervescents (soit 500 à 1000 mg de calcium) par jour.

SYNDROME ORTHOSTATIQUE



DIHYDERGOT®

normalise la fonction circulatoire
dans les diverses formes
du syndrome orthostatique

Flacon de 50 comprimés = 8 jours de traitement

TRIANGLE paraît trimestriellement en langues allemande, anglaise, espagnole,
française, italienne et portugaise, édité par SANDOZ SA, Bâle, Suisse