

# La Presse Thermale et Climatique

**JOURNÉES NATIONALES  
DU THERMALISME ET DU CLIMATISME**

Organe officiel  
de la Société  
Française d'Hydrologie  
et de Climatologie Médicales

THERMALISME AU SOLEIL ENTRE OCEAN ET MEDITERRANEE



## gréoux

les-bains  
en haute Provence

**Rhumatismes,  
voies respiratoires O.R.L.**  
arthroses, traumatologie,  
arthrites.  
Climat méditerranéen  
tempéré. Altitude 400 m.  
Ouvert toute l'année.

## amélie

les-bains  
en Roussillon.

**Voies respiratoires O.R.L.  
rhumatismes**  
Emphysème,  
rhino-laryngologie,  
pré-gérontologie.  
Climat méditerranéen  
Altitude 230 m.  
Ouvert toute l'année.

## molitg

les-bains  
en Roussillon.

**Affections de la peau,  
voies respiratoires O.R.L.**  
rhumatismes, obésité,  
pré-gérontologie. Station-  
pilote de la relaxation.  
Climat méditerranéen  
tempéré. Altitude 450 m.  
Ouvert toute l'année.

## barbotan

les-thermes  
en Armagnac.

**Station de la jambe malade,**  
circulation veineuse,  
phlébite, varices.  
Rhumatismes, sciatiques,  
traumatologie.  
Station reconnue  
d'utilité publique.  
Avril-novembre.

## eugénie st christau

les-bains  
Landes de Gascogne.

"Village minceur"  
**Obésité, rhumatismes**  
rééducation,  
colibacillose, reins,  
voies digestives  
et urinaires.  
Avril-octobre.

## cambo

les-bains  
en Pays basque.

**Rhumatismes,  
voies respiratoires,  
O.R.L.**  
nutrition, obésité  
Avril-octobre.

stations  
agrées par  
la sécurité  
sociale

demandez la documentation sur la station qui vous intéresse à :

# maison du thermalisme

32 avenue de l'opéra 75002 paris tél. 742.67.91 et société thermale de chaque station

# LA PRESSE THERMALE ET CLIMATIQUE

ORGANE DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HYDROLOGIE ET DE CLIMATOLOGIE MÉDICALES

Ancienne GAZETTE DES EAUX

Fondateur : Victor GARDETTE †

## COMITÉ DE PATRONAGE

Professeur ARNOUX. — Professeur J. M. BERT. — Professeur F. BESANÇON. — G. BONNET. — Doyen G. CABANEL. — Professeur CORNET. — Professeur Agrégé V. COTLENKO. — Professeur Agrégé C. DELBOY. — Professeur Y. DENARD. — Professeur P. DESGREZ. — Professeur J.-J. DUBARRY. — Professeur M. FONTAN. — Professeur GONIN. — Professeur GRANDPIERRE, Directeur du Centre d'Enseignement et de Recherches de Médecine aéronautique de Paris. — GRISOLLET, Ingénieur en chef de la Météorologie, Chef du Service d'Etudes Climatiques de la Ville de Paris. — Professeur JUSTIN-BESANÇON, Membre de l'Académie de Médecine. — Professeur M. LAMARCHE. — Professeur Cl. LAROCHE. — Professeur J. LOUVEL. — P. MOLINÉRY. — Professeur RIMATTEI, Membre correspondant de l'Académie de Médecine. — R. SOYER, Assistant au Muséum National d'Histoire naturelle. — DE TRAVERSE, Chef de Laboratoire Hôpital Broussais. — Professeur R. WAITZ.

## COMITÉ DE RÉDACTION :

Rédacteur en chef : Jean COTTET, membre de l'Académie de Médecine.

Secrétaires généraux : René FLURIN, J. FRANÇON

Biologie : P. NEPVEUX. — Veines : J. FOLLEREAU, R. CAPODURO, M<sup>me</sup> C. LARY-JULIEN. — Cœur : C. AMBROSI, J. BERTHIER, A. PITON. — Dermatologie : P. BAILLET, P. HARDY. — Hépatologie et Gastro-Entérologie : H. DANY, M<sup>me</sup> GIRAULT, J. DE LA TOUR. — Gynécologie : Y. CANEL. — Neuro-psychiatrie : J.-C. DUBOIS, J. DUCROS, L. VIDART. — Pathologie ostéo-articulaire : F. FORESTIER, J. FRANÇON, A. LARY. — Pédiatrie : J. CHAIRE, R. JEAN. — Néphrologie et Urologie : J. COTTET, J. FOGlierini, J. THOMAS. — Voies respiratoires : A. DERIDOUR, R. FLURIN, J. MAUGEIS DE BOURGUESDON.

## COMITÉ MÉDICAL DES STATIONS THERMALES

M<sup>me</sup> DELABROISE, G. EBRARD, G. GODLEWSKY, J. LACARIN.

## SOMMAIRE

### JOURNÉES NATIONALES DU THERMALISME ET DU CLIMATISME

Vendredi 2 mars 1979

Introduction, par J. de la Tour .....	203
Discours d'ouverture, par le Pr DUCHÊNE-MARULLAZ .....	204
Méthodologie pour une évaluation de la cure thermale dans l'asthme, par F. NEUKIRCH, J. COOREMAN, M. BEDU, M. KOROBÉAFF, M. J. MARNE et P. DRUTEL .....	206
Etude statistique des résultats de la cure de Vichy sur une série de 232 cas de migraines et de céphalées, par F. M. CLÉMENT, C. LOISY, H. JOLY, L. CROCQ, KERILIS et M. LUCIEN .....	211

# Polydexa

gouttes auriculaires

**Formule :** Sulfate de néomycine : 1 g soit 650 000 U - Sulfate de polymyxine B : 1 000 000 U - Métsulfobenzate sodique de dexaméthasone : 0,100 g - Excipient : Q.S. pour 100 ml.  
**Propriétés :** anti-infectieux et anti-inflammatoire en otologie.  
**Indications :** Otites externes, furoncles, eczéma du conduit auditif externe - Otites congestives - Otites moyennes aiguës perforées spontanément ou paracétées, otites moyennes chroniques - Soins pré et post-opératoires.

**Posologie et mode d'emploi :** Adultes : 1 à 5 gouttes dans le conduit auditif 1 à 3 fois par jour - Enfants : 1 ou 2 gouttes 1 à 3 fois par jour selon l'âge - Faire tiédir le flacon avant usage. Laisser ensuite la tête penchée pendant 5 minutes. Coût quotidien du traitement : 0,90 F environ. **Précaution d'emploi :** dans le cas d'administration dans l'oreille moyenne, éviter de prolonger le traitement au-delà de 10 jours. **Présentation :** Flacon compte-gouttes de 10,5 ml - A.M.M. 315.334.2 - Prix : 9,60 F + SHP - Tableau A - Remb. Séc. Soc. - Admis Collect.



Laboratoires du Docteur E. BOUCHARA, 8, rue Pastourelle, 75003 Paris - Tél. 274.28.18

# SEMAINE DES HOPITAUX

**LE GRAND PÉRIODIQUE DE MÉDECINE INTERNE HOSPITALIÈRE**

*indispensable à l'interniste et au généraliste  
pour suivre l'évolution clinique et thérapeutique  
de la médecine française et étrangère*

**Abonnement :** (hebdomadaire) FRANCE : 590 F - Etudiant : 455 F - ETRANGER : 690 F

## SES REVUES SPÉCIALISÉES

**ANNALES DE PÉDIATRIE** - 10 numéros  
FRANCE : 345 F - Etudiant : 290 F - ETRANGER : 385 F

**ANNALES DE CHIRURGIE** - 16 numéros, dont 2 numéros spécialisés traitant de Chirurgie thoracique et cardiovasculaire et 1 numéro consacré aux travaux du Groupe d'Etude de la Main (GEM)  
FRANCE : 560 F - Etudiant : 410 F - Etranger : 695 F

**ANNALES D'UROLOGIE** - 6 numéros. Les abonnés aux Annales de Chirurgie reçoivent sans supplément de prix la revue Annales d'Urologie  
FRANCE : 450 F - ETRANGER : 495 F

**ANNALES DE RADIOLOGIE** - 8 numéros  
FRANCE : 450 F - Etudiant : 340 F - ETRANGER : 550 F

**PATHOLOGIE BIOLOGIE** - 10 numéros  
FRANCE : 345 F - ETRANGER : 385 F

**ANNALES DE CHIRURGIE PLASTIQUE** - 4 numéros  
FRANCE : 300 F - ETRANGER : 325 F

**ANNALES DE GÉNÉTIQUE** - 4 numéros  
FRANCE : 250 F - ETRANGER : 275 F

**ARCHIVES D'ANATOMIE et de CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES**  
6 numéros - FRANCE : 390 F - ETRANGER : 430 F

-----  
Je désire m'abonner à .....

NOM ..... Prénom .....

Service hospitalier (facultatif) .....

N° ..... Rue .....

Code postal ..... Ville .....

Ci-joint mon règlement :  chèque bancaire  mandat  
 chèque postal SHOP PARIS 877.22

Adressez ce bon de commande à : **SEMAINE DES HOPITAUX**  
15, rue Saint-Benoît - 75278 PARIS Cedex 06

## SOMMAIRE

(Suite)

Evolution des symptômes dans une population de céphalalgiques lors d'une cure de Vichy. Essais de corrélation, par F. M. CLÉMENT, C. LOISY et M. LUCIEN . . . .	216
Le métabolisme du fer chez le diabétique. Influence de l'eau Dominique, par A. ALLAND, M. F. VIORICA-BOUCHET, D. LECHEVALIER et P. QUENIN ..	223
Introduction, par A. DEBIDOUR . . . . .	229
Méthode d'appréciation quantitative de l'immunostimulation des voies aériennes supérieures par la cure du Mont-Dore, par L. G. CHEVANCE et M. LESOURD . . . .	230
Modification de l'activité des cellules immunocompétentes de la muqueuse nasale après cure thermale au Mont-Dore, par L. G. CHEVANCE . . . . .	231
Otite séreuse de l'enfant. Résultats de la cure sulfurée de Cauterets, par R. FLURIN et F. PAIN . . . . .	232
Etude cytologique et histochimique des sécrétions bronchiques avant et après cure thermale sulfurée, par R. JEAN, C. BOUSSAGOL, A. PFISTER, A. L. DELEZOIDE et C. DA LAGE . . . . .	233
Etude des caractères de la diurèse induite par l'ingestion d'eaux minérales naturelles, par N. POZET, A. HADJ AISSA, M. PELLET et J. TRAEGER . . . . .	238
Effets de la cure de Vittel sur la régulation du métabolisme hydro-électrolytique, par J. C. LEGRAND, S. LEGRAND, J. THOMAS, E. THOMAS, J. GAULTIER et P. DESGREZ . . . . .	242

(suite du sommaire page V)

**EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANÇAISE, 15, RUE SAINT-BENOIT - 75278 PARIS - CEDEX 06**  
Téléphone : 260-39-50

Abonnements : FRANCE : 90 F — ÉTRANGER : 100 F  
Le numéro : 30 F

C. C. Postal Paris 370-70

**3 stations  
thermales  
au service**

de la

  
**SANTÉ**

traitement des voies respiratoires

  
**LE  
MONT-DORE**  
Auvergne  
Asthme  
Voies respiratoires  
O.R.L.  
Rhumatismes

  
**St HONORE  
LES BAINS**  
Nièvre  
Asthme  
Voies respiratoires  
O.R.L.

  
**PRECHACQ  
LES BAINS**  
Landes  
Rhumatismes  
Voies respiratoires  
O.R.L.

  
**PROMOTHERMES**  
Centre d'Information  
63-67 Bd Malesherbes  
75008 Paris  
Tél. : 522.64.14

# AIX-EN-PROVENCE

STATION THERMALE DE LA CIRCULATION VEINEUSE  
OUVERTE TOUTE L'ANNEE

**Varices - Ulcères - Phlébites**

HOTEL DES THERMES \*\*\*NN

directement relié par ascenseur à l'Etablissement thermal  
Documentation gratuite sur demande à  
SOCIETE DES THERMES  
B.P. 147 - 13602 AIX-EN-PROVENCE - Tél. : (42) 26-01-18

HOTEL DU ROY RENE \*\*\*\*NN

14, bd du Roy René - B.P. 93 - 13603 AIX-EN-PROVENCE  
Tél. : (42) 26-03-01 - Télex : AIXPROV 410888  
Prix spéciaux pour curistes - Possibilité demi-pension  
Liaison gratuite avec l'Etablissement thermal

**CURE D'HIVER sous le SOLEIL DE PROVENCE**

station thermale et climatique  
agrée Sécurité Sociale

## St Gervais

**les bains** au pied  
du Mont  
Blanc

**allergies de la peau  
voies respiratoires  
supérieures - séquelles  
cicatricielles des brûlures  
eczémas - acnés - prurits  
nez - gorge - oreilles**

Saison : MAI - SEPTEMBRE  
Inscription obligatoire, écrire :  
**thermes 74190 le fayet - bp 20**

affiliés au Syndicat national des  
Etablissements thermaux de France

### AUX SOMMAIRES DES PROCHAINS NUMÉROS DE LA PRESSE THERMALE :

n° 1. 1980 : Pélothérapie  
et kinébalnéothérapie

n° 2. : Immunologie

n° 3. : Déontologie et réglementation  
du thermalisme

\*

### RÉPERTOIRE DES ANNONCEURS

Aix-en-Provence, Circulation veineuse, p. IV. — Bouchara, Polydexa, p. I. — E.S.F., SOFCOT 79, 3<sup>e</sup> couv. — Labcatal, Lithium Oligosol, 4<sup>e</sup> couv. — Maison du Thermalisme, Chaîne du Soleil, 2<sup>e</sup> couv. — Promothermes, 3 Stations, p. III. — Saint-Gervais, Les Thermes, p. IV. — Semaine des Hôpitaux, Bulletin d'abonnement, p. II. — Vittel, Retrouvez vos reins, p. VI. — Volvic, Eau pure d'Auvergne, p. V.

## SOMMAIRE

(Suite et fin)

Influences de la cure de Vittel sur la fréquence des coliques néphrétiques chez les sujets atteints de lithiase rénale et sur la durée des arrêts de travail des lithiasiques. Enquête statistique, par J. SERANE, J. THOMAS, A. M. DELABROISE et P. DESGREZ .....	246
Sur l'action vasodilatatrice du dioxyde de carbone injecté sous forme gazeuse dans le tégument de l'homme, par Cl. COLIN, D. LAGNEAUX et J. LECCMTE .....	255
Etude thermique et piézographique des effets de l'injection sous-cutanée de gaz thermal de Royat, par C. AMBROSI, C. LAFAYÉ et G. DELANDE .....	259
Observation par effet Doppler des effets de la cure thermale de Royat, par Ph. POCHON .....	259
Intérêt de la crénothérapie de La Preste dans une indication méconnue : les infections de la prostate. Etude préliminaire, par J. M. BENOIT et A. JARDIN .....	263
Action de l'eau de la source Hount Caoute de Capvern sur la diurèse du rat, par Ph. DUFOUR, J. ROQUEBERT, NGUYEN BA CANG et J. CANELLAS .....	266
Action d'un traitement prolongé (3 à 18 mois) par l'alcool et une eau bicarbonatée sodique sur le pancréas, du rat, par C. ROZÉ, J. de la TOUR, J. CHARIOT, M. SOUCHARD, J. P. CAMILLERI, C. VAILLE et Ch. DEBRAY .....	270

*Les opinions exprimées dans les articles ou reproduites dans les analyses n'engagent que les auteurs.*



**Volvic**  
eau pure d'Auvergne.

Captée au flanc de la Chaîne des Puys en Auvergne, Volvic jaillit remarquablement pure et préservée, légère et équilibrée. Elle doit ses qualités à la nature de son sous-sol de roches au pouvoir filtrant exceptionnel, et aussi à la situation de la source dans le parc naturel des volcans.

Sté des Eaux de Volvic à Volvic (Puy-de-Dôme, France).

BOSCH

# Retrouvez vos reins.

A Vittel: cures thermales toute l'année.  
Cures et post-cures des calculs rénaux ou troubles  
urinaires.

Renseignements à : Etablissement Thermal  
Vittel B.P. N° 43 - 88800 Vittel - Tél. (29) 08.00.00.

VITTEL



# JOURNEES NATIONALES DU THERMALISME ET DU CLIMATISME

Vendredi 2 mars 1979

La Société d'Hydrologie a participé aux journées nationales avec l'Association Nationale des Maires des Stations Thermales sous l'égide de la Fédération Thermale et Climatique. Cette journée a remplacé notre séance solennelle.

## *Étaient présents :*

### *Les Membres du Bureau :*

Président : J. DE LA TOUR (Vichy). — Vice-Présidents : H. RONOT (Bourbonne). J. THOMAS (Vittel). — Secrétaire Général : G. GIRAULT (Plombières). — Secrétaire Général Adjoint : R. LOUIS (Bourbon-Lancy), M. ROCHE (Paris). — Trésorier : R. JEAN (Alleverd). — Trésorier Adjoint : A. PAJAUULT (Bourbon-l'Archambault). — Archiviste : B. NINARD (Paris). — Secrétaires de Séance : R. CAPODURO (Aix-en-Provence), J.-F. GURY (Plombières).

### *Les Professeurs :*

DEGREZ (Paris), FACCALIN, J.-J. DUBARY (Bordeaux), DENARD (Toulouse), F. BESANÇON (Paris), PEDOYA (Paris).

### *Les Docteurs :*

FAURE-IMBERT, IMBERT (Châtel-Guyon), POCHON (Royat), GODLEWSKI (Groupe Perrier), J. CHARRERE (La Bourboule), NINARD (Paris), COIN (C.M.S.F.), LEGRAND (Paris), L. VIDART (Divonne), COPIN (Évian), PAIN (Cauterets), PRADON-VAL-LANCY, LOISY (Vichy), DEBIDOUR (Le Mont Dore), FORESTIER (Aix-les-Bains), CHEVANCE (Paris), TRONCHE (Clermont-Ferrand), NEPVEUX (Vichy), ROZE (Paris), GINDIN (Le Mont Dore), FOGLIERINI (Contrexéville), BARRON, J. DUCROS (Néris), HERISSON (Montpellier), COTTET (Évian), KERHARO, LACOMME (Dax), Ch. GARREAU, B. GARREAU (Barbotan), J. BRUN (Bagnoles-de-l'Orne), MAUGEIS-DE-BOURGUESDON, DARROUZET (Luchon), J. CARLES, DUCHENE-MAURULAZ (Capvern), DUFOUR (Gréoux), FRANCON (Aix-les-Bains), J. VIALAT (Dijon), J. FOLLEREAU (Bagnoles-de-l'Orne), COURBAIRE-DE-MARCILLAT (Neuilly-sur-Seine), R. JAMES (Vichy),

CAMBIÉS, PASSA (Paris), BAILLET (La Roche-Posay), GAZELLE (Dax), FOUCHET (C.N.A.M.T.S.), LE BRET (Orléans), BRUHAT (Clermont-Ferrand), BENTEJAC (Bordeaux), DANY, BERTHOMIER (Vichy), DELMAS-MARSALET (Dax), GERBAULET (Évian), BERTHERAT-PACARD (Thonon-les-Bains), GUICHARD-DES-ÂGES (La Roche-Posay), SABAH, GUILLON (Uriage), LACCARIN, OURCEYRE (Vichy), BROUSSÉ (Chaudes-Aigues), CORNUBET (Néris), DUCASSY, DUCASSY-NOGUEZ (Le Boulou), SCHNEIDER (Plombières), NEUKIRCH (I.N.S.E.R.M.), PERUS (Cauterets), CANY (La Bourboule), FLEURY (Enghien), VAILLE, JOLY, CLEMENT, LUCIEN (Paris), DUFOUR, CANG NGUYEN BA, ROQUEBERT, J. CANELLAS (Bordeaux), SAIAG (Cauterets), ROSOPEN (Paris), THOMAS (Vittel), LEGRAND S. (Paris), MERLIN (Bagnoles-de-l'Orne), GODONNECHE (La Bourboule), DELABROISE (Vittel), BEAU (Préchaq), VALTON (Bourbonne), MAURY (La Bourboule), BOURGEOIS (Châtel-Guyon), KERSENBAUM (S.N.C.F.).

### *Mesdames et Messieurs :*

PONS (maire de Royat), GERMINET (Et. Th. Royat), PEYRE-GNE (Vals), DE TILLY (S.N.E.T.), LARROQUE-LOUVRIER (Eaux Chaudes), GUILLOT (Ins. Gal. Tourisme), ESTIENNE (maire de Vernet), PERNET (Lamalou), LE TRILLIART (Volvic), GUERARD (Eugénie-les-Bains), PEBERAY (Paris), LACARRERE (Salies-de-Béarn), GALHAMAGUE (Salies-de-Béarn), COOREMAN (Colombes), DE TRAVERSE (Paris), DARRIGRAND (Paris), MIELLET-GUEUIN (La Preste), CHAUNAC (Paris), MOUTON (Vittel), BIDAL (Évian), NIEIGERS (La Bourboule), SELETEIR (La Bourboule), THEODOROU (Volvic), TISSIER (Bagnoles-de-l'Orne), CLEMENT (Paris), DAVID (CEGI), GAMBAIN-DUPIN (maire de Dax), RIGAILL (Luchon), PEYRAFITTE (Luchon), JUNCA (Dax), MAREAU (Dax), CHRETIEN (C.N.A.M.T.S.), GARDERES (Tarbes), SEVETRE (La Bourboule), DRUTEL (La Bourboule), MATIEU-LEVY (Uriage), HARMAND (Saint-Cloud), SCHNEIDER (Tourisme), J. COONEMAN (I.N.S.E.R.M.), LONGUE (Cauterets), MARNE (I.N.S.E.R.M.), THONNAT, REUTER (Salies-de-Béarn), MARGEAU (Le Mont-Dore), DE CRISENOY (Royat), SAMACOITZ (Mulhouse).

## SÉANCE DU MATIN

Sous la Présidence du Professeur DUCHÈNE-MARULLAZ

Le Président J. DE LA TOUR ouvre la séance et précise que cette réunion a été décidée pour éviter de fausser l'image de marque du Thermalisme par les divergences entre les buts des médecins et des maires. Cette séance doit montrer aussi le caractère scientifique du Thermalisme.

Le Professeur DUCHÈNE-MARULLAZ reconnaît aussi la mauvaise image de marque du Thermalisme. Il conviendrait que le médicament thermal réponde aux mêmes exigences que tout nouveau médicament.

Madame NEUKIRCH expose : « *La méthodologie pour une évaluation de la cure thermique dans l'asthme* » : cette enquête illustrée par des diapositives est fort applaudie et le Professeur DUCHÈNE-MARULLAZ en souligne tout l'intérêt.

Le Docteur LOISY expose le travail : « *Étude statistique des résultats de la cure de Vichy* » sur une série de 232 cas de migraine et de céphalée, par CLÉMENT, C. LOISY, H. JOLY, L. CROCK, J.-M. KÉRILLIS, M. LUCIEN. C'est une étude prospective faite chez des migraineux de 1974 à 1976.

Interventions du Professeur PACCALIN, du Professeur DUCHÈNE-MARULLAZ Monsieur VAILLE, R. JEAN, B. NINARD, J. COTTET.

Le Docteur ALLAND expose les travaux du Centre de Vals par M.-F. VIORICA-BOUCHER et CHEVALIER : « *Métabolisme du fer chez le diabétique ; influence de la source Dominique* ». Cette source augmenterait la sidérémie du diabétique ; cette augmentation varie avec le type et l'ancienneté du diabète et le sexe du diabétique.

A. DÉBIDOUR ayant remarqué que même en période d'épidémie, les malades après la cure thermique échappaient davantage aux infections, un travail a été entrepris par les Docteurs CHEVANCE et LESOURD : « *Méthode d'appréciation quantitative de l'immuno-stimulation des voies aériennes supérieures par la cure du Mont Dore* ». Ils ont aussi étudié : « *Les modifications de l'activité des cellules immuno-compétentes de la muqueuse nasale après cure thermique du Mont Dore* ». Il semble bien, étant donné la stimulation qu'ont eu ces cellules, qu'il s'agisse en fait d'immuno-globulines sans fonction anticorps. Cette étude a été faite sur des animaux élevés de façon ordinaire et chez des animaux soumis à une cure thermique dans les mêmes conditions que les curistes du Mont Dore.

Interventions du Professeur DUCHÈNE-MARULLAZ, du Docteur ROZÉ.

Le Docteur HANNOUN indique les travaux qu'il a fait sur : « *L'immunité locale et cure thermique* » et les explications que l'on pourrait donner sur cette immunologie.

Interventions des Docteurs CHEVANCE et ROZÉ.

« *Otite séreuse de l'enfant* ». — *Résultats de la cure sulfurée de Cautelets*. Tel est l'exposé fait par le Docteur PAIN. La répétition de l'otite séreuse est liée à un ensemble de causes locales, régionales et générales. La cure thermique sulfurée cherche à traiter simultanément les trois causes. Cette cure améliore l'audition et dans 45 % des cas, les enfants retrouvent une audition normale.

Discussion : Monsieur VAILLE, Professeur F. BESANÇON, J. GIANNANTONI.

Le Professeur DUCHÈNE-MARULLAZ demande au Docteur NINARD de bien vouloir préciser sa pensée quand il a dit que la composition des eaux thermales pouvait être modifiée.

Une discussion s'en suit.

Le Docteur LOUIS, Madame NEUKIRCH, Monsieur VAILLE, le Docteur COTTET instaurent alors une autre discussion, cette discussion est d'ailleurs interrompue par l'arrivée de Madame Simone VEIL, accueillie par le Docteur GUY ÉBRARD. Il rappelle que le Ministre a accepté la création d'une compétence en médecine thermique et qu'on attend toujours sa signature comme on espère qu'elle voudra bien aussi réparer les graves lacunes de l'enseignement médical en ce qui concerne la thérapeutique thermique.

Madame VEIL remercie les organisateurs de la journée, elle confirme que la thérapeutique thermique doit être scientifique, les stations spécialisées et la qualité des soins contrôlée par la D.D.A.S.S.

## SÉANCE DE L'APRÈS-MIDI

Après une collation sur place, la séance reprend à 14 heures. « *Étude cytologique et cytochimique des sécrétions bronchiques avant et après une cure thermique sulfurée* » :

R. JEAN expose le travail de Cl. BOUSSAGOL, des Professeurs PFISTER et DA LAGE. 30 malades ont été étudiés, atteints soit de dilatation bronchique, soit d'allergies. Les études ont porté sur 1) la Mucine, 2) le Calcium, 3) l'ADN et aussi l'IgA. Cette étude a été faite en double aveugle, les lames ont été étudiées au laboratoire du Professeur DA LAGE ; des modifications très nettes sont apparues après la cure, elles sont différentes dans le groupe des dilatés bronchiques et dans le groupe des allergiques.

Discussions où prirent part le Professeur BESANÇON, le Professeur PFISTER et le Professeur LAROCHE ainsi que Cl. BOUSSAGOL.

« *Crénothérapie sulfurée ; essai de quantification dans les résultats des voies respiratoires* » est exposée par le Docteur DARROUZET. Les résultats portent sur les otites, les trachéites spasmodiques, les surdités de transmission, les sinusites et les bronchopathies.

Discussions : J. COTTET, Professeur DUCHÈNE-MARULLAZ.

M. PELLET présente alors la communication : « *Étude des caractères, de la diurèse induite par l'ingestion d'eaux minérales naturelles* ». On a comparé l'effet de deux eaux minérales avec une eau d'adduction publique sur des sujets sains et jeunes sans aucune modification des conditions de vie. L'épreuve a été conduite en double aveugle. Il est incontestable que les eaux minérales naturelles ont un effet quantitativement plus important sur l'accroissement de la diurèse. Il y aurait pour l'eau de Vittel une absorption du calcium par voie intestinale.

Discussions : Professeur DUCHÈNE-MARULLAZ, LETIARD, François BESANÇON, COTTET et THOMAS.

Le Docteur THOMAS présente le travail effectué par le Professeur DEGRET et les médecins de Vittel sur : « *Effets de la cure de Vittel sur la régulation du métabolisme hydro-minéral* ».

L'influence de la cure de Vittel a été étudiée sur des sujets atteints de lithiase rénale, sur la fréquence des coliques néphrétiques et sur la durée des arrêts de travail. Après la troisième cure, le nombre des crises ne dépasse pas trois par an, l'absentéisme tombe à 40 % après les cures.

« *Action vaso-dilatatrice du CO<sub>2</sub> injecté sous la peau de l'homme normal* ». La communication du Professeur LECONTE et de son équipe est lue par le Docteur AMBROSI. L'étude est faite sur 5 sujets par thermographie : la vascularisation varie selon le siège de l'injection et la température des téguments est en relation avec la vascularisation. Après injection de

CO<sub>2</sub>, il y a une dilatation, l'effet est inverse avec l'injection d'azote ; l'air a une action neutre. C'est toujours le Docteur AMBROSI qui présente : « *Étude thermographique et piezographique des effets de l'injection sous cutanée de gaz thermal de Royat* ». Cette étude a pour but d'étudier le mode d'action du gaz thermal dans les arthériopathies des membres.

Le Docteur POCHON présente : « *Observation par effet Doppler des effets de la cure thermale de Royat* ». Cet effet Doppler mesure le débit artériel, les études ont été faites avant et après injection de gaz thermal, notamment pour apprécier le périmètre de marche sur tapis roulant.

Interventions des Docteurs GODLEWSKI, THOMAS, LARY, LAROCHE, AVRIL, BERTIER.

Le Docteur BENOIT signale les : « *Indications de la cure de La Preste dans le syndrome entéro-urino-génital* », notamment les affections de la prostate. La cure diminuerait les crises infectieuses, l'action est plus nette si la cure est précoce.

Le Docteur Dufour parle de l'« *Action de la source Hount-Caoute de Capvern sur la diurèse du rat* ». Des expériences ont été faites en collaboration avec J. ROQUEBERT, NGUYEN BA CANG, et J. CANELLAS sur cette eau qui ressemble à celle de Vittel pour en étudier le quotient diurétique.

Enfin le Docteur ROZÉ présente le travail sur : « *L'Action d'un traitement prolongé (3 à 18 mois) par l'alcool et une eau bicarbonatée sodique sur le pancréas du rat* ». On provoque chez le rat des troubles pancréatiques fonctionnels en lui faisant absorber de l'alcool. La même expérience a été faite sur des rats à qui on faisait absorber de l'eau de la ville de Paris, de l'eau de Vichy. Le rat consomme en principe moins d'alcool que d'eau. Il existe une action sur les enzymes différente suivant qu'il s'agit de solution d'alcool ou d'eau de Vichy simplement.

Le Professeur DUCHÊNE-MARULLAZ et le Professeur LAROCHE tirent chacun à leur tour les conclusions de cette journée.

## INTRODUCTION

J. DE LA TOUR (Vichy)

Messieurs les Professeurs,  
Mes Chers Collègues,  
Mesdames, Messieurs.

Les Journées Nationales du Thermalisme et du Climatisme diffèrent de celles qui les ont précédées. En effet, elles réunissent dans les mêmes lieux et au même moment, les deux groupements responsables du Thermalisme français : l'Association des Maires des Stations Thermales d'une part, la Société Nationale Française d'Hydrologie et de Climatologie Médicales d'autre part. Cette conjoncture a été voulue et souhaitée par les deux groupements ; elle a pour but de mieux appréhender en commun, les problèmes spécifiques de la médecine thermale.

Cette médecine, diffère du tout au tout des autres thérapeutiques médicales. Elle comporte en effet deux impératifs : d'une part, le point de vue médical dont dépend l'évolution thérapeutique de la spécialité de la station ; d'autre part, l'infrastructure qui permet la cure : établissements thermaux, buvettes, hôtels, distractions, environnement etc... Ensemble qui comporte de plus un élément inappréciable : l'*élément humain*. Or, ces deux points de vue, celui du médecin et celui,

de la municipalité, de la Compagnie Fermière ou des Établissements Thermaux, de la région même, ne sont pas toujours absolument parallèles. Cette discordance possible, des buts et des moyens, est alors néfaste pour le développement de l'intérêt général.

Dans la difficile période que traverse le thermalisme, les problèmes risquent même de devenir si aigus que les responsables municipaux ou autres, tachent de découvrir des directions paramédicales, voire non médicales, qui peuvent modifier si l'on n'y prend pas garde l'image de marque de la station ; et créer une distorsion dans la clientèle traditionnelle qui doit rester avant tout dans le cadre de la thérapeutique.

Ces discordances dont il ne faut certes pas exagérer l'importance, ont intérêt à être étudiées et discutées par les divers responsables de la station. Nous avons tous en effet un même et ardent désir : celui de développer de façon harmonieuse ce grand centre thérapeutique unique en son genre et infiniment complexe, qu'est la station thermale. Des efforts communs, j'en suis convaincu, ne peuvent que naître des idées constructives bénéfiques à la fois aux curistes et aux habitants de la station.

Le deuxième volet de ces journées dont la Société Française d'Hydrologie est responsable, est le point de vue médical.

Les dernières statistiques de fréquentation des stations indiquent que, mis à part quelques rares stations, le nombre de curistes est en augmentation de 2,8 % par rapport à 1977. En 1978, leur nombre total a été d'un peu plus de 420 000 personnes. En fait, compte tenu de la prolongation de la durée de la vie, et ainsi de l'arrivée de couches plus âgées donc plus justiciables du thermalisme, on peut admettre qu'il y a tout au mieux stagnation du nombre des cures.

Nous sommes loin du nombre impressionnant des curistes des pays de l'Est, et même des chiffres des nations voisines. Un exemple, l'an dernier, dans deux stations à vocation rhumatologique et de valeur identique, il y a eu 47800 curistes à Aix-les-Bains et 200 000 à Abano en Italie.

A quoi tient cette stagnation du thermalisme français qui était jadis le plus prisé du monde ?... Il tient à de nombreux facteurs que je ne veux et que je ne peux analyser, hors mis un seul envisagé dans ce congrès : la valeur scientifique intrinsèque des travaux thermaux français.

Un rapport de l'O.M.S., datant d'une dizaine d'années, rapport élaboré par des théoriciens ne connaissant rien à la médecine thermale, au médicament thermal, à ses particularités, a fait le plus grand tort au thermalisme. Ce rapport n'a jamais été officiellement publié ; mais, est-ce en raison de ce caractère confidentiel, il a par contre été largement diffusé. Or, ses conclusions sont qu'il n'y a aucun travail thermal qui ait une valeur scientifique indiscutable. Ce rapport, tendancieux et faux dans beaucoup de ses parties, a par contre impressionné le monde scientifique.

C'est contre cette opinion que nous avons voulu réagir. Nous avons cherché à démontrer, en nous pliant aux critères d'efficacité exigés de tout médicament que, dans des conditions déterminées, certaines maladies ou affections réagissaient plus favorablement à la crénothérapie qu'à la thérapeutique pharmacologique et que l'eau thermale, eau médicinale, n'était pas un placebo.

Mais il s'agit là d'une œuvre de longue haleine. Les démonstrations d'aujourd'hui seront probablement oubliées dans quelques mois. Il faudra les reprendre pour les exposer de manière différente. Ce ne sont pas en effet quelques publications, même excellentes, qui déconditionneront du jour au

lendemain le médecin « prévenu » contre le médecin thermal. Face aux renouvellements des découvertes pharmacologiques et à l'évolution des preuves scientifiques qui sont, pour le médicament de synthèse, la marque du progrès, l'intangibilité du médicament thermal oblige ainsi impérativement chaque station, à ne retenir que des indications précises et parfaitement démontrables.

Avec du temps, de la volonté et des efforts, la thérapeutique thermale française retrouvera de cette façon la place qui lui est due. Car de toutes les voies ouvertes au renouveau du thermalisme, seule la voie scientifique est indiscutable.

En bref, nous avons accepté la bataille : les critiques doivent être éliminées, les sous entendus fielleux démasqués et balayés, le doute ce « mol oreiller » doit faire place à la certitude scientifique.

\* \* \*

Monsieur DUCHÈNE-MARULLAZ, la Société Française d'Hydrologie et de Climatologie médicale se réjouit de vous compter parmi les siens, et elle vous remercie très sincèrement d'avoir bien voulu accepter d'organiser et de présider cette séance annuelle.

La réussite dont vous avez fait profiter l'association pour le soutien de la recherche thermale (A.S.D.R.T.), que vous avez créée et que vous animez à Clermont-Ferrand, ne pouvait qu'inciter le Président de la Société Française d'Hydrologie qui dépend par ailleurs à Vichy de votre juridiction, à solliciter votre soutien. Il le désirait d'autant plus, qu'il apprécie hautement les idées que vous développez sur le thermalisme et la rigueur scientifique que vous exigez de tout travail thermal. Il était heureux aussi, d'associer le renom national et international du pharmacologue aux travaux de notre Société. Nous vous prions de croire à notre très vive gratitude.

Avant de vous donner la parole sur les « essais thérapeutiques », et de vous céder la Présidence, permettez-moi d'associer mon Maître Charles DEBRAY au caractère scientifique de cette journée. Pendant plus de 20 ans, c'est lui qui m'a appris que l'hydrologie devait être scientifique. Je suis heureux que ma Présidence se termine avec cet hommage qui n'a d'égal que celui que j'adresse à Madame le Ministre de la Santé et de la Famille, au nom de la Société Française d'Hydrologie et de Climatologie médicales. Nous la prions d'agréer notre bien vive et très sincère reconnaissance, pour le très grand honneur qu'elle a fait au thermalisme, en acceptant de souligner par sa présence le sérieux des travaux de ces deux journées.

Monsieur DUCHÈNE-MARULLAZ, je suis heureux de vous demander de prendre la parole et de vous céder la Présidence.

\* \* \*

## DISCOURS D'OUVERTURE

Professeur DUCHÈNE-MARULLAZ

Mesdames, Messieurs,

L'image du thermalisme n'est pas bonne et cela, il ne faut jamais le perdre de vue, risque d'être lourd de conséquences dans l'avenir... En effet, le thermalisme dépend très large-

ment de la sécurité sociale. Il suffit pour s'en rendre compte de constater les effets, sur la fréquentation des stations thermales françaises, des ordonnances de 1958 et 1968. Encore, s'agissait-il là seulement d'une limitation des remboursements et non d'une suppression. Or, la sécurité sociale pour tout médicament nouveau, et bientôt pour tous les médicaments, demande des preuves d'efficacité, non pas de façon générale mais pour toutes les indications particulières revendiquées par le produit. Il serait donc grand temps que les thermaux prennent conscience de ces exigences et acceptent de se plier aux mêmes impératifs.

Parmi les nombreux dossiers nécessaires à l'obtention d'une autorisation de commercialisation pour un médicament, dossiers qu'il serait souhaitable de voir réaliser par les différentes stations thermales, se trouvent l'étude des effets sur l'animal, la pharmacologie clinique, l'essai thérapeutique. Or, ce n'est qu'en utilisant les mêmes méthodes que l'on arrivera à modifier cette idée reçue que le thermalisme est un moyen de se soigner très empirique voire complètement dépassé.

En pharmacologie clinique, comme au cours des essais thérapeutiques, on demandera au médicament de faire la preuve de son efficacité soit contre un placebo, soit contre un autre médicament qui aura déjà précédemment été opposé à un placebo. Il s'agit là d'une démarche indispensable qui entre peu à peu dans l'esprit des médecins, peut-être plus lentement en France que dans les autres pays.

Très rapidement, rappelons ce qu'est le placebo et voyons tout de suite les difficultés que nous aurons dans le domaine thermal pour réaliser des épreuves contre placebo. Le placebo se définit comme étant une préparation ne contenant pas de médicament et prescrit dans le but de faire croire au sujet qu'il prend un médicament. L'effet placebo est lors de l'administration d'un médicament actif la différence entre la modification constatée et celle imputable à l'effet pharmacodynamique.

Le médecin commence maintenant à prendre conscience de cet effet placebo. Mais il ignore parfois qu'il existe aussi un effet nocebo qui est la manifestation désagréable nocive obtenue avec un placebo ou un produit actif sans que les actions pharmacodynamiques de ce dernier puissent être incriminées. Par conséquent, l'effet nocebo est l'envers de l'effet placebo.

Or, il n'y a pas de maladies, il n'y a pas de médicaments qui échappent à l'effet placebo. Il y a donc certainement aussi un effet placebo dans le thermalisme, quelques exemples permettront de mieux comprendre.

La symptomatologie de l'angine de poitrine est évidente. Or, en 1954, SOULIER et ses élèves observent un soulagement notable chez 22 % d'angoreux recevant un placebo mais l'amélioration était de 48 % chez des patients traités par la méthyl-3-chronone. Or, en 1979, nous savons que ce produit est un placebo et que l'épreuve réalisée, méritoire pour l'époque, n'avait pas alors été assez rigoureuse. La conséquence est que 48 % d'angoreux ont été améliorés par un placebo.

En rhumatologie, une étude de TROT et de PASARELLI a fait date. Ces auteurs traitent 88 sujets atteints d'arthrite au moyen de placebos donnés per os et relèvent dans 50 % des cas une amélioration, amélioration portant sur la douleur mais aussi sur la vitesse de sédimentation sanguine, sur le poids, sur les possibilités de mobilisation. Et ils traitent alors les sujets placebo-résistants par des injections sous-cutanées de soluté physiologique et obtiennent une amélioration de 64 % chez les sujets ainsi nouvellement traités.

Dans les douleurs post-opératoires, l'américain LASAGNA et ses collaborateurs trouvent que 72 % des malades sont soulagés par des injections sous-cutanées de morphine mais que 40 % de mêmes sujets répondent au placebo.

En 1976, MORTON et collaborateurs ont choisi 288 cancéreux dont les douleurs ne nécessitaient pas encore d'autres analgésiques que l'aspirine. Un placebo a été opposé à 650 milligrammes d'aspirine en cross-over, c'est à-dire par tirage au sort, soit par le placebo soit par l'aspirine et dans un deuxième temps, on a donné les traitements inverses. 112 personnes, soit 39 %, ont vu s'atténuer leurs douleurs d'au moins 50 % alors qu'ils étaient sous placebo. L'efficacité de l'aspirine s'est révélée supérieure bien sûr, mais elle n'a pas été différente statistiquement dans le groupe des placebo-sensibles (66 %) que dans le groupe des placebo-résistants (61 %).

En chirurgie, la chirurgie n'échappe pas à l'effet placebo, en 1959, COMES et collaborateurs comparent à l'aide d'une technique strictement aveugle, chez 17 angoreux, les effets de la ligature de l'artère mammaire interne (8 sujets) aux effets d'une simple incision cutanée (9 sujets). Le bilan, après six mois d'observations, révèle que cinq sujets dans chacun des groupes (les vrais et les faux opérés) ont eu moins de crises et consommé moins de Trinitrine. L'épreuve d'effort est améliorée chez deux malades, deux malades seulement mais ces deux malades appartiennent au groupe des gens qui ont eu simplement l'incision cutanée. L'électrocardiogramme a été modifié de façon étonnamment favorable chez un malade, mais chez un malade dont la peau seule avait été incisée.

Voilà ici quelques exemples de ce que donne le placebo et vous comprenez qu'il n'est plus possible, à l'heure actuelle, de prétendre qu'un médicament est efficace si on ne l'a pas opposé en double aveugle avec l'effet d'un placebo. Bien sûr, cette opposition avec le placebo pose un certain nombre de problèmes d'éthique et les adversaires du placebo ont beau jeu de citer quelques observations tout à fait scandaleuses, comme ces observations faites au Mexique dans lesquelles on a voulu comparer les effets secondaires de la « pilule » à un placebo. Et pour que l'essai soit véritablement aveugle, on n'avait pas dit aux Mexicaines qu'elles prenaient un placebo. L'effet secondaire évident est arrivé : il y a eu 10 % de femmes enceintes parmi les femmes qui prenaient le placebo. Et, chose curieuse, les effets secondaires ont été beaucoup moins marqués chez les personnes qui prenaient la vraie pilule que chez les personnes qui prenaient le placebo.

En fait, il s'agit d'un élément tout à fait scandaleux et ce qui est plus scandaleux encore, c'est peut-être la réflexion du médecin américain qui avait été chargé de l'essai et qui a dit : « on les aurait bien fait avorter mais la loi ne le permet pas ». Il est facile, avec des anecdotes de ce genre, de détruire l'image du placebo, placebo qui, il faut le répéter, est quelque chose tout à fait indispensable à l'heure actuelle lorsque l'on veut démontrer l'efficacité du médicament.

De façon très générale dans les statistiques faites sur des milliers de cas, on peut admettre qu'il y ait environ 33 % de gens qui sont sensibles au placebo de façon globale et il y a à peu près 23 % de gens qui ont des effets nocobes, très généralement bénins évidemment, lorsqu'ils prennent de faux médicaments. Et, par conséquent, il faut tenir compte de ces effets lorsqu'on collecte les effets secondaires des médicaments dans cette discipline relativement nouvelle qui est la pharmacovigilance.

Souvent, on entend, les hautes autorités du Ministère de la Santé, dire : « Je croirai à l'efficacité du thermalisme lorsque vous m'aurez fait des essais contre des placebos ». Et je

dois dire qu'une station thermale a eu l'audace de proposer des effets placebos comparés à une cure thermale. Mais au dernier moment, ce sont les Pouvoirs Publics qui ont refusé de payer des fausses cures, parce qu'il fallait bien que l'essai placebo aille jusqu'au remboursement, de peur, que dans certains journaux, il soit dit que la sécurité sociale dépense son argent en trois semaines de vacances dans une station thermale du Puy-de-Dôme.

Par conséquent, il faut que vous ayez conscience de cette placebo-sensibilité et qu'il n'est plus question de dire : « Regardez les améliorations que j'obtiens. Monsieur un Tel est une observation tout à fait privilégiée. Regardez comme le traitement thermal que j'ai institué a été tout à fait miraculeux ». Non, cela ne suffit pas. Et par conséquent, puisqu'il n'est pas possible de réaliser de fausses cures, de réaliser des cures placebo, il est indispensable d'élaborer au plus tôt une tactique d'étude du médicament et cette nouvelle tactique du médicament doit être réalisée avec la collaboration de spécialistes.

En fait, et ce sera là la conclusion, il est indispensable que les médecins thermaux prennent conscience de la nécessité impérieuse de faire la démonstration de l'efficacité de la thérapeutique thermale par les mêmes méthodes qui font la preuve de l'efficacité d'un médicament. Et cela ne peut être fait qu'avec une collaboration active et la présence ici de nombreux universitaires et non des moindres, montre que c'est possible grâce à une collaboration active entre le médecin thermal et l'universitaire. Il existe déjà quelques beaux exemples, comme nous pourrions le voir au cours de cette journée.

Cette collaboration avec l'universitaire est indispensable parce que lorsque le médecin thermal fait état de certains résultats tout à fait favorables, est-il crédible ? Si la collaboration de nos scientifiques apporte le garant de cette efficacité, les choses sont tout autres. Il est tout à fait possible pour le médecin thermal d'aller trouver un universitaire sceptique, celui-ci n'acceptera peut-être pas toujours mais à partir du moment où il acceptera pour des raisons ou d'autres, sa caution sera essentielle. Il est possible avec des associations comme l'Association pour le Soutien et le Développement de la Recherche Thermale, telle qu'elle fonctionne dans notre région, d'avoir des moyens de pression intéressants. L'universitaire a toujours besoin d'argent pour ses collaborateurs pour l'achat d'appareil. Or, avec ce biais, il est possible de s'attirer la collaboration d'éminents chercheurs et les exemples, que vous entendrez dans la journée, montrent que c'est une collaboration qui est fructueuse. Certains anciens sceptiques de l'Institut Pasteur, qui se trouvent là, me disaient il y a peu de temps encore, combien ils étaient désormais acquis à des recherches dans ce domaine et que cela pouvait ouvrir pour eux dans le domaine fondamental des horizons tout à fait nouveaux.

Par conséquent, je crois que la voie est la suivante : faire des recherches sérieuses, faire des recherches avec les critères tels qu'ils sont exigés à l'heure actuelle, le faire avec la collaboration des universitaires. Et ce n'est que peu à peu par de tels moyens, que l'on arrivera à établir cette crédibilité du thermalisme, crédibilité qui est indispensable pour que l'aide de la sécurité sociale soit poursuivie. Cette aide qui sera assurée malgré les difficultés financières parce que l'on aura montré que la crénothérapie est une thérapeutique à part entière, que c'est une thérapeutique qui a fait la preuve de son efficacité comme les médicaments font preuve de leur efficacité et que, en fait, et cela devra être davantage souligné et davantage développé encore, c'est une occasion d'économie pour la santé.

Puisque les méthodes double-aveugle avec placebo ne sont pas possibles, il est donc indispensable de mettre au point peu à peu des techniques nouvelles. La communication suivante, qui est en réalité plutôt un rapport puisque elle va se prolonger une demi-heure et nous l'entendrons avec beaucoup de plaisir, est l'exposé de Madame Neukirch et ses collaborateurs, exposé qui portera sur une méthodologie à utiliser pour connaître l'efficacité d'une thérapeutique thermale avec les critères scientifiques actuels. Vous soulignerez que cette intervention est le fait de l'équipe d'épidémiologie de l'I.N.S.E.R.M. (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) et vous avez là la preuve qu'il est possible d'avoir la collaboration de cet organisme grâce tout simplement à une bonne volonté démontrée et à une efficacité que l'on va vous exposer.

La parole est donc à Madame NEUKIRCH.

Madame NEUKIRCH, qui représente l'Unité d'épidémiologie de l'INSERM au Vésinet va donc nous parler de la méthodologie à réaliser pour une évaluation d'une cure thermale dans l'asthme. Madame NEUKIRCH, nous vous remercions vivement de votre présence et nous avons conscience de ce que vous représentez. Vous avez la parole.

#### MÉTHODOLOGIE POUR UNE ÉVALUATION DE LA CURE THERMALE DANS L'ASTHME

F. NEUKIRCH (\*), J. COOREMAN (\*), M. BÉDU (\*\*\*),  
M. KOROBÆFF (\*\*), M.-J. MARNE (\*), P. DRUTEL (\*\*)

L'évaluation de l'action thérapeutique de la cure thermale est un problème depuis longtemps posé, et qui n'a pu être encore résolu de façon satisfaisante sur le plan méthodologique. Il paraît donc intéressant de discuter de façon critique les méthodes qui permettraient de répondre à cette question, en opposant leur intérêt théorique aux difficultés rencontrées au niveau de leur mise en application.

Ces difficultés proviennent en partie du caractère particulier du « médicament thermal », puisque trois années consécutives sont requises avant de juger du résultat. Ceci implique que l'essai se fasse sur une maladie chronique, susceptible d'évolution spontanée, et dont le traitement peut varier, voire comporter l'administration de nouveaux médicaments pendant le temps considéré.

Deux méthodes sont particulièrement applicables à ce problème, bien que les conclusions que l'on puisse en tirer diffèrent : ce sont l'essai thérapeutique classique d'une part, et l'enquête épidémiologique d'autre part. Nous les examinerons successivement en les illustrant par l'exemple d'un essai actuellement en cours de réalisation, concernant l'action de la cure thermale de La Bourboule dans l'asthme du sujet jeune.

La première solution consiste donc à conduire cette étude comme un *essai thérapeutique contrôlé*, dont on peut rappeler brièvement quelques principes. Le but de l'essai est d'étudier l'effet du traitement en comparant deux groupes de patients dont l'un reçoit le médicament et l'autre non. Il est alors impératif que les groupes comparés soient identiques pour tous les facteurs, sauf le traitement à étudier. Et l'on démontre que la seule manière d'obtenir des groupes comparables au départ est d'y affecter les sujets par *tirage au sort* en vérifiant ensuite qu'il n'existe effectivement pas de différence entre les groupes pour les caractères connus. Dans ce cas, et dans ce cas exclusivement, si une différence est observée à la fin de l'expérience entre les deux groupes, elle pourra être imputée au traitement ; à condition, bien entendu, que la comparabilité initiale soit maintenue tout au long de l'essai, en particulier en limitant les abandons qui posent toujours de difficiles problèmes au niveau de l'analyse des résultats.

La comparaison du groupe traité, dans les conditions précédemment décrites, peut se faire avec un groupe témoin non traité, ou traité par un placebo (substance d'aspect identique, mais pharmacologiquement inactive), ou enfin traité par un ou plusieurs médicaments d'action déjà connue. Ceci répond à des questions différentes.

— Dans le premier cas on désire simplement savoir si le médicament est efficace,

— dans le second on s'intéresse à son activité pharmacodynamique propre,

— dans le troisième enfin, on désire évaluer ce qu'il apporte par rapport au traitement classique.

D'où la nécessité de formuler correctement le problème avant d'organiser l'essai.

Il faut ensuite mettre au point le *protocole* qui doit s'attacher à définir clairement les points suivants :

1) *La maladie* : (Nous en parlerons à propos des enquêtes épidémiologiques).

2) *Les traitements* :

Il faut définir :

— le ou les traitements objet de l'essai (groupe traité) (doses, formes, mode et durée d'administration etc...).

— les médicaments récemment administrés (et qui peuvent conserver un effet résiduel).

— les traitements associés,

— ce que reçoit le groupe témoin : placebo ou produit actif.

3) *Les critères de jugement retenus*. Leur choix est très important, puisque c'est sur eux que sera faite la comparaison statistique entre les 2 groupes. Il faut savoir s'ils sont objectifs (dosage sanguin par exemple) ou subjectifs (rémission de la douleur, mais aussi amélioration d'une image radiologique) et choisir bien sûr ceux qui sont le plus sensibles, c'est-à-dire le plus susceptibles de se modifier sous l'effet du traitement.

4) Le protocole doit également bien définir le groupe de *Malades* en précisant certaines caractéristiques telles que sexe, âge, origine ethnique, pathologie associée, etc. Seront exclus les sujets qui ne peuvent recevoir l'un des deux traitements, ceux qui risquent d'abandonner pour des raisons d'ordre psychologique ou pratique (probabilité de déménagement par exemple). Ces critères d'inclusion et d'exclusion délimitent le groupe des sujets « bons pour l'essai » dans lequel s'effectuera le tirage au sort. Il est important de pouvoir déterminer le nombre de sujets nécessaires. L'effectif minimum requis dépend de la différence que l'on veut mettre en évidence entre les deux groupes pour la variable retenue (temps de

(\*) I.N.S.E.R.M., U 179.

(\*\*) I.N.S.E.R.M., F.R.A. 36.

(\*\*\*) A.S.D.R.T., Clermont-Ferrand.

COMPARAISON DE DEUX MOYENNES  
TEST BILATERAL

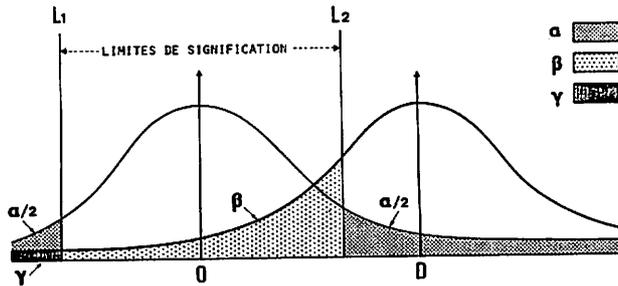


FIG. 1

rémission de la douleur, par exemple pour un antalgique).

Plus cette différence est faible, plus il faudra de sujets. Il dépend également de la variance de la variable étudiée et des risques consentis.

Le principe des tests et les risques intervenant dans une comparaison de moyennes sont schématisés par la figure 1 (1).

— La courbe de gauche représente le cas où les moyennes théoriques de la variable sont en fait égales dans le groupe traité et dans le groupe témoin. La différence observée entre les deux moyennes fluctue donc autour de zéro selon une loi normale et n'a que 5 chances sur 100 de sortir des limites  $L_1$   $L_2$  (correspondant au double de l'écart-type de la différence). Cette probabilité correspond au risque d'erreur  $\alpha$  : celui de conclure à tort à une différence qui n'existe pas.

— Supposons maintenant qu'il existe une différence  $D (\neq 0)$  entre les moyennes théoriques. La différence observée est distribuée selon une loi normale autour de  $D$  (courbe de droite). Si elle tombe dans l'intervalle  $L_1$   $L_2$ , on ne conclut pas. C'est le risque  $\beta$ , de ne pas déceler une différence qui existe.

— Enfin le risque de troisième espèce, correspond à l'erreur sur le sens de la différence : on concluerait que la seconde moyenne est inférieure à la première, alors qu'elle est en fait supérieure. Il faut donc fixer les risques consentis pour calculer le nombre de sujets nécessaires au test statique.

Lorsque le protocole est établi, la réalisation de l'essai peut commencer, (c'est souvent la partie la plus longue et la plus ingrate). Il reste ensuite à analyser et interpréter les résultats.

Il est important de souligner de nouveau que ceci correspond à deux étapes distinctes :

— La première est celle du *test statistique* qui aboutit à un jugement de signification, avec un risque d'erreur connu et accepté.

— La seconde est celle du jugement de *causalité* : si la différence observée est significative, est-elle due à l'effet du traitement ? Il n'est possible de répondre que si l'essai a été correctement mené, à partir de groupes comparables, donc tirés au sort.

On peut envisager une application de l'essai thérapeutique tel qu'il vient d'être défini à la cure thermique. Ceci a été fait dans un protocole accepté par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie pour l'étude de l'action thérapeutique de la cure thermique de La Bourboule dans l'asthme de l'enfant.

ETUDE DE L'ACTION THERAPEUTIQUE DE LA CURE THERMALE DANS L'ASTHME DE L'ENFANT

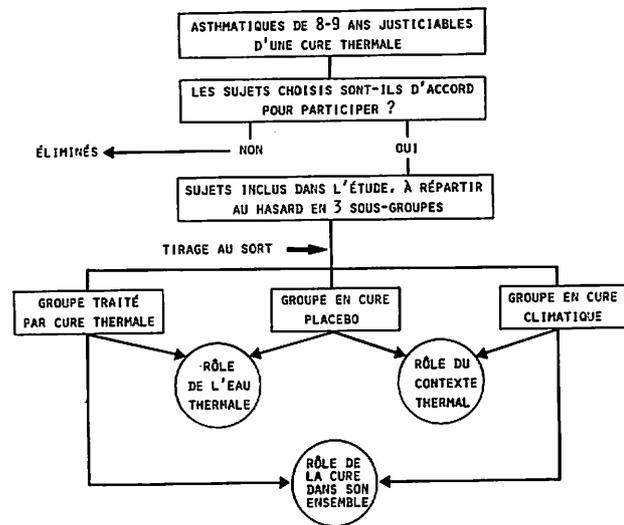


FIG. 2

Le groupe global aurait été constitué d'asthmatiques de 8-9 ans justiciables d'une cure thermique (Fig. 2). Les sujets d'accord pour participer auraient été inclus dans l'étude, rassemblés à La Bourboule en maison d'enfants, et répartis par tirage au sort en trois sous-groupes :

- l'un traité par cure thermique classique,
- le second en cure placebo,
- le troisième en cure climatique simple.

Il aurait été ainsi possible non seulement d'évaluer, dans une éventuelle amélioration, l'action de la cure dans son ensemble, mais aussi de séparer le rôle propre de l'eau thermique du rôle joué par le contexte thermal.

Ce projet n'a pu malheureusement aboutir, bien que localement toutes dispositions aient été prises pour permettre sa réalisation, en raison de difficultés qui n'ont pu être surmontées. — En premier lieu, le problème éthique posé par tout groupe placebo était ici majoré par le fait qu'il s'agissait de jeunes enfants il était bien sûr nécessaire d'obtenir l'accord de leurs parents.

— D'autre part il n'a pas été possible sur le plan financier d'obtenir le remboursement complet de la cure placebo dont il était inconcevable de faire supporter les frais aux familles. Il a donc fallu pour continuer le travail, examiner les possibilités offertes par d'autres méthodes, et en particulier les enquêtes épidémiologiques.

L'épidémiologie recouvre en fait un vaste domaine puisqu'on peut la définir comme la science qui étudie la propagation, la fréquence et la répartition des maladies dans divers groupes de population. Elle était donc à l'origine purement descriptive, appliquée à l'étude des maladies contagieuses. Puis elle s'est orientée du domaine descriptif à la recherche étiologique en s'attachant à découvrir les causes de ces phénomènes et en étudiant les moyens de les prévenir. Cette recherche étiologique s'est appliquée au début aux maladies transmissibles puis s'est étendue, particulièrement dans les pays développés, aux maladies non transmissibles et/ou chroniques, (cardio vasculaires, pulmonaires, rhumatismales par exemple).

C'est ainsi que l'objet d'une étude épidémiologique peut

(1) Schwartz, « L'essai thérapeutique chez l'homme ».

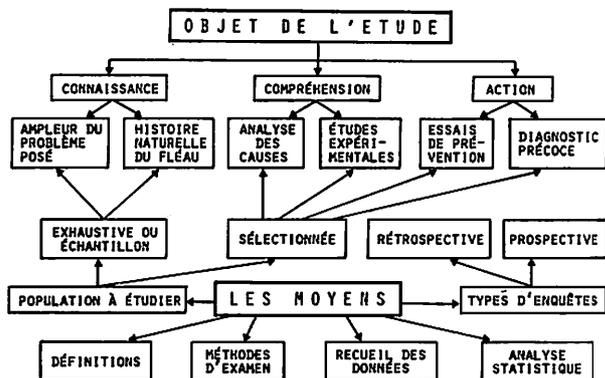


FIG. 3

s'orienter dans 3 directions (Figure 3)\* : la connaissance, la compréhension et l'action.

1) Le premier domaine est celui de l'épidémiologie descriptive qui concerne la population générale, étudie l'homme dans ses conditions habituelles de vie (écologie humaine) et aboutit à la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie dans la population. En estimant l'ampleur d'un problème, elle fournit, sur la population les données nécessaires à la promotion d'une action sanitaire.

2) Le second objet d'une étude peut être la compréhension, par analyse des causes des phénomènes observés (recherche étiologique). Les études expérimentales appartiennent à ce groupe, en apportant la preuve d'une relation de causalité.

3) Après la compréhension vient l'action. La recherche de critères permettant un diagnostic précoce entrent dans ce cadre, de même que les essais de prévention.

On voit également apparaître sur cette figure, les moyens utilisés pour réaliser une étude dont l'objet a été clairement défini. La population à étudier dans le premier cas est soit l'ensemble des sujets, soit un échantillon représentatif (extrait par tirage au sort) de cette population. En ce qui concerne les études étiologiques, ou relevant du domaine de l'action, il est nécessaire d'opposer un groupe de sujets sélectionnés, présentant la maladie ou le facteur à étudier à un groupe de sujets témoins. Deux situations peuvent alors se présenter :

— On désire apporter la preuve d'une relation de causalité et il faut constituer deux groupes comparables par tirage au sort.

— Ou bien, on cherche simplement à mettre en évidence une liaison entre différents facteurs en se plaçant dans une situation d'observation et non plus d'expérimentation. C'est le cas le plus fréquent, le tirage au sort étant souvent impossible pour des raisons éthiques, pratiques ou autres.

Mais il faut bien souligner que les conclusions obtenues à partir d'enquêtes d'observation ne pourront établir qu'une présomption de causalité et demanderont à être étayées par d'autres études parallèles (ou par l'expérimentation animale).

On voit également apparaître sur le schéma, au niveau des moyens, les éléments du protocole (définitions, méthodes d'examen, recueil des données) et la possibilité de choisir entre deux types d'enquêtes : rétrospectives et prospectives.

(\*) Source : « Méthodologie des enquêtes épidémiologiques sur les broncho-pneumopathies chroniques non spécifiques », S. Perdrizet, Rev. Fr. mal. resp., 1977, 5, 21, 32.

Une enquête rétrospective porte sur des faits recueillis à posteriori, après l'apparition de la maladie. Les individus de la population sont donc répartis en sujets malades et témoins sains (pour prendre un exemple classique, personnes atteintes d'un cancer broncho-pulmonaire, personnes saines). On recherche ensuite, dans chaque groupe, si les sujets ont été ou non exposés à un facteur donné (tabac par exemple). (Figure 4). Les avantages d'une telle enquête sont nombreux : la réalisation en est rapide, facile, le coût peu élevé. Mais il est souvent difficile d'obtenir des documents complets et fiables et on ne peut, ni les compléter, ni modifier la liste des examens demandés. De plus, le sujet lui-même peut avoir oublié l'exposition au facteur, surtout s'il n'a pas contracté la maladie, ce qui introduit un biais difficilement mesurable.

SCHEMA D'UNE ETUDE RETROSPECTIVE

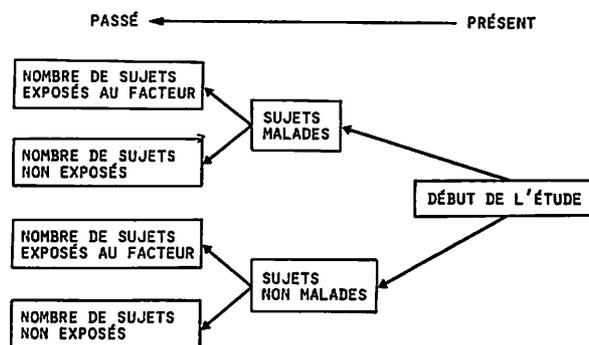


FIG. 4

Dans l'étude prospective, au contraire, l'enquête commence avant l'apparition de la maladie. On choisit des sujets exposés à un facteur donné (fumeurs par exemple) et des sujets non exposés (non fumeurs). Les deux groupes sont suivis et on compare le nombre de personnes qui vont développer la maladie (cancer broncho-pulmonaire) chez les fumeurs et les non fumeurs (Figure 5). Une telle étude présente l'avantage de réduire les biais possibles, puisque les exposés et les non exposés sont choisis sans connaissance du résultat (c'est-à-dire de la maladie).

Mais le coût de ces enquêtes est élevé et leur durée importante entraîne souvent de nombreux abandons.

SCHEMA D'UNE ETUDE PROSPECTIVE

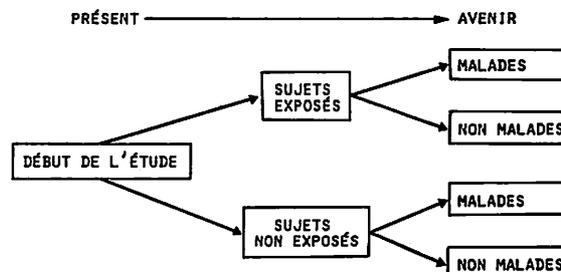


FIG. 5

Enfin, on peut également classer les enquêtes en longitudinales et transversales :

— Dans une enquête *longitudinale*, un groupe unique est constitué au départ et examiné plusieurs fois pendant les semaines ou les années suivantes.

— Dans une étude *transversale*, plusieurs groupes sont simultanément constitués et examinés une fois à un moment donné.

On voit que les études rétrospectives sont plutôt transversales, les études prospectives essentiellement longitudinales.

Dans ce contexte général rapidement évoqué, le problème qui nous concerne, (l'étude de l'action d'une cure thermale) se situe de la manière suivante : l'objet de l'étude est du domaine de l'action, dans le cadre plus précis des essais de prévention et de traitement. Au niveau des moyens, il s'agit d'une enquête de type longitudinal, faite sur une population sélectionnée par échantillonnage empirique, comportant deux groupes de sujets :

- l'un constitué d'asthmatiques en cure thermale,
- l'autre d'asthmatiques témoins, non curistes.

Il n'est pas toujours facile d'ailleurs de faire entrer en pratique une enquête dans un cadre précis. Il faut toutefois respecter là encore certains principes méthodologiques de base que nous allons rapidement passer en revue.

1) *Il faut tout d'abord vérifier que l'étude répond bien à la question posée* c'est-à-dire qu'elle ne comporte pas de biais, le biais étant défini comme une erreur systématique qui aboutit à une interprétation fautive des résultats. Les causes en sont multiples, liées en particulier :

— *Aux erreurs d'échantillonnage.* Ceci se produit lorsque les groupes sont extraits de populations particulières. C'est le cas par exemple des populations hospitalières qui sont très hétérogènes et souvent différentes des autres par leurs caractères socio-économiques, leur état matrimonial, etc... Il en est de même des groupes professionnels, car ils diffèrent de la population générale par de multiples facteurs. Par contre, les habitants d'une zone administrative peuvent constituer une source valable, si un nombre assez important de cas provient de cette région.

— *Absence de standardisation des techniques de mesure :* soit au niveau des enquêteurs (s'ils sont différents dans chacun des deux groupes), soit au niveau de l'exécution des mesures.

2) *Il faut choisir correctement le groupe témoin.* Celui-ci est en effet indispensable pour comparer les informations recueillies dans le groupe exposé ou malade et celles observées chez des non exposés ou non malades.

La constitution de ce groupe témoin se fait par appariement sur un certain nombre de caractères. Dans l'étude actuellement en cours le groupe témoin est apparié sur deux facteurs : le type de maladie et l'âge. De plus, il faut obtenir chez les témoins les mêmes informations que chez les sujets du groupe étudié. Enfin la surveillance, le nombre de mesures doivent être identiques dans les deux groupes.

3) Un troisième problème à prendre en considération, est le *problème des perdus de vue*, surtout dans les enquêtes longitudinales. Ils introduisent en effet un défaut de comparabilité supplémentaire entre les deux groupes. Il faut essayer d'en réduire le nombre et à la fin de l'étude de déterminer les raisons des abandons. Une solution consiste à tirer au sort un échantillon parmi les perdus de vue. Cet échantillon doit être retrouvé à tout prix. On peut alors comparer ce sous groupe représentant les manquants avec le groupe des participants. Dans le meilleur des cas (les deux groupes ne sont pas différents) le test statistique sera simplement moins puissant par

diminution du nombre de sujets. Dans le pire (abandon lié au facteur étudié, maladie, exposition ou traitement) toute conclusion peut devenir impossible.

Ces quelques points précisés, nous pouvons passer en revue les différents stades de la réalisation de l'enquête consignés dans le protocole (Figure 6).

Il faut d'abord définir l'objet de l'étude, puis choisir le type d'enquête approprié et déterminer le lieu où se déroulera l'enquête.

#### ETABLISSEMENT DU PROTOCOLE

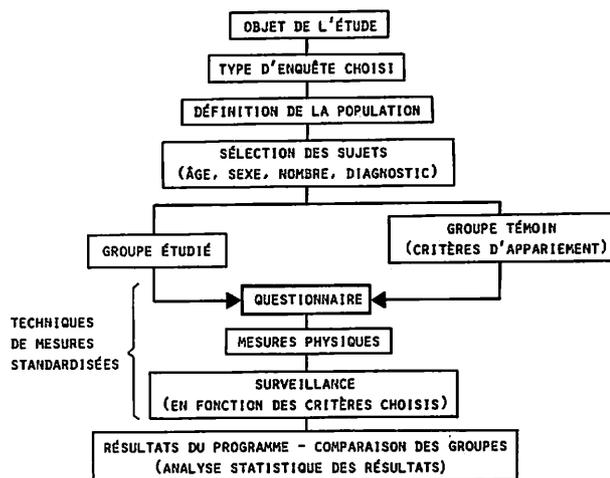


FIG. 6

Il faut ensuite définir la population choisie (sans oublier qu'elle représente le groupe auquel les résultats de l'étude seront applicables), préciser le type d'échantillonnage, les caractéristiques d'une éventuelle stratification (âge, sexe, etc...) les facteurs d'appariement pour le groupe témoin, les critères qui permettront de savoir si un sujet doit ou non être inclus dans l'essai. Ceci peut poser de réels problèmes liés par exemple à l'incertitude de diagnostic de certaines maladies. C'est le cas de la maladie asthmatique choisie pour étudier l'action de la cure thermale de La Bourboule. Ce qui nous a conduit à sélectionner les sujets non sur un diagnostic, mais sur un certain nombre de symptômes qui suggéraient le diagnostic avec la plus grande probabilité d'exactitude : (crises franches de dyspnée paroxystique avec wheezing, déclenchées par certains facteurs, cessant sous l'influence de traitements donnés, en excluant les sujets toussant ou crachant plusieurs mois par an depuis au moins 2 ans).

L'étape suivante porte sur le choix des techniques de mesure. *Le questionnaire* tout d'abord doit répondre à un certain nombre de critères : bonne présentation, facilité de compréhension, capacité de fournir les renseignements désirés, acceptabilité par le sujet. Il doit être posé par une enquêtrice entraînée, de façon standardisée, pour que les réponses des sujets soient comparables. Chaque question doit être posée dans les mêmes termes aux différents sujets, aucune phrase ne doit être modifiée. Dans ce cas seulement les réponses pourront être exploitées sur le plan statistique. Le questionnaire doit être testé et éventuellement remanié avant d'adopter sa forme définitive au début de l'enquête.

Les mesures physiques retenues doivent également être faites par des expérimentateurs entraînés, selon des tech-

niques standardisées, sur les mêmes appareils. Il est toujours bon de disposer de mesures objectives, c'est pourquoi nous avons inclus, dans notre travail un examen fonctionnel respiratoire.

Enfin le protocole précisera les modalités de la surveillance des deux groupes, la fréquence des mesures dans le cas d'une enquête prospective, la durée prévue de l'enquête et son coût. Le dernier point portera sur l'analyse statistique des résultats.

L'établissement d'un tel protocole est absolument indispensable lorsque plusieurs équipes sont appelées à collaborer pour la réalisation du projet, comme nous allons le voir en résumant brièvement les principes de l'étude de ce type en cours de réalisation à La Bourboule.

Le but du travail est le même que celui de l'essai thérapeutique précédemment proposé, à savoir l'étude de l'action de la cure thermale dans l'asthme du sujet jeune. Le principe est de comparer l'évolution d'un groupe d'asthmatiques en cure thermale à celle d'un groupe témoin d'asthmatiques non soumis à la cure.

La « population » est constituée de sujets asthmatiques âgés de 14 à 30 ans et justiciables d'une cure thermale. La tranche d'âge a été choisie pour deux raisons : éviter les perturbations dans l'évolution de la maladie liées à la puberté ; avoir le plus possible de sujets atteints d'asthme pur non intriqué, à crises paroxystiques franches.

La sélection des sujets entrant dans l'enquête se fait à la Bourboule pour le groupe traité, à Clermont Ferrand pour le groupe témoin. Sont inclus dans le groupe étudié ; les patients en première année de cure, ayant entre 14 et 30 ans, n'ayant pas eu dans les cinq années précédentes de cure thermale pour l'asthme, considérés comme asthmatiques après bilan des réponses fournies à un préquestionnaire regroupant les critères diagnostiques (Figure 7). Ils répondent alors à un question-

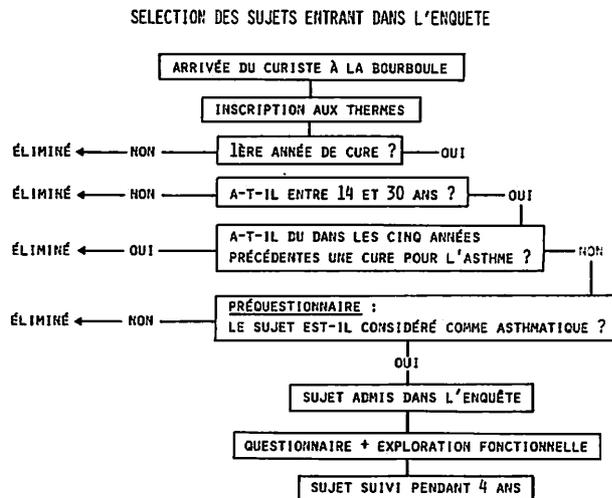


FIG. 7

naire, posé par une enquêtrice dont les principaux chapitres sont consignés sur la figure 8. Enfin les patients sont soumis à un examen fonctionnel respiratoire comprenant (Figure 9) : une spirométrie standard complétée par une mesure du volume résiduel, une courbe débit/volume et une détermination des résistances des voies aériennes par interruption de débit.

## PRINCIPAUX CHAPITRES DU QUESTIONNAIRE

- IDENTIFICATION
- QUESTIONNAIRE CLINIQUE (symptôme, données de l'examen, etc...)
- CONDITIONS DE VIE (habitat, profession, tabac, sport, etc...)
- ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX
- ANTÉCÉDENTS PERSONNELS
- ANTÉCÉDENTS ALLERGIQUES
- BILAN DE LA DERNIÈRE ANNÉE (nombre de crises, détail des crises, etc...)
- BILAN DE LA MALADIE ASTHMATIQUE (stade évolutif, facteurs déclenchants)
- TRAITEMENTS SUBIS PENDANT LES CRISES — TRAITEMENTS DE FOND
- PRATIQUES THERMALES

FIG. 8

## EXPLORATION FONCTIONNELLE

EXAMENS PRATIQUÉS	EXAMENS UTILISÉS
■ Spirométrie standard (C.V. ; V.E.M.S.)	→ { TLC Morgan
■ Volume résiduel	→ { Pneumotach, de Fleisch n° 4
■ Courbe débit/volume	→ { Table traçante XY 7046 M.H.P.
■ Résistance des voies aériennes	→ { Interrupteur de débit I.S.A. têtes de pression, débit, volume fenyves et gut

FIG. 9

Le médecin vérifie s'ils sont ou non en état stable (pas de crise en particulier dans les 3 jours précédant l'examen). Ils sont informés qu'ils font partie d'un groupe de curistes asthmatiques qui sera régulièrement suivi pendant les 3 années de cures de l'année post-cure.

Cette surveillance se fera dans l'année à l'aide de fiches adressées aux patients tous les quatre mois et qu'ils devront renvoyer remplies (Figure 10). Elles ont pour but de recueillir les données nécessaires à la comparaison ultérieure des deux groupes, à savoir : le nombre de crises d'asthme, la durée moyenne d'une crise, l'absentéisme, la consommation médicamenteuse.

De plus pendant la deuxième, puis la troisième cure à La Bourboule, le patient répondra à un bref questionnaire complémentaire et subira une nouvelle exploration fonctionnelle comportant les mêmes examens.

Le groupe témoin ; est constitué à partir de la « population asthmatique » du Puy de Dôme examinée à l'Hôpital Sabourin de Clermont Ferrand. Les patients sont soumis au même préquestionnaire que les sujets de l'autre groupe et sont inclus dans l'étude selon les mêmes critères (âge, absence de cure

FICHE DE SURVEILLANCE — Août 78 — Novembre 78  
(envoi tous les quatre mois)

	NOMBRE DE CRISES D'ASTHME	DURÉE MOYENNE D'UNE CRISE	NOMBRE DE JOURS D'ABSENCE DUS A L'ASTHME	TRAITEMENTS
Août				
Septembre				
Octobre				
Novembre				

Autres maladies :  
Observations :

FIG. 10

pour l'asthme dans les cinq dernières années etc. Ils subissent le même interrogatoire et la même exploration fonctionnelle.

Au total, il faut faire le bilan de cette enquête en opposant ses côtés négatifs et positifs pour évaluer son intérêt et la portée des conclusions qui pourront en être tirées.

Tout d'abord, cette étude ne peut être classée dans un cadre théorique bien défini. Elle s'apparente, par son objet, aux essais thérapeutiques, mais ne peut entrer dans cette catégorie du fait de l'absence de tirage au sort. Il n'y a pas eu de désignation des sujets « bons pour l'essai ». C'est une enquête épidémiologique longitudinale. De plus, en quatre ans, le nombre de sujets perdus de vue risque d'être important. Mais d'un autre côté, la durée longue de l'enquête permet d'accepter le délai avec lequel le groupe témoin est constitué.

Ces critiques étant faites, cette étude présente l'intérêt d'être effectuée dans d'excellentes conditions de travail. Il faut en effet insister sur la standardisation très satisfaisante obtenue, puisque non seulement le protocole est identique pour les deux groupes, mais il est appliqué par les mêmes personnes : même enquêtrice pour le questionnaire, même médecin pour l'exploration fonctionnelle, même surveillance tri-annuelle pendant la durée de l'essai.

De plus, le nombre d'informations incluses dans le questionnaire permettra de comparer de façon précise, à posteriori, les deux groupes et de prendre en compte un certain nombre de facteurs dans l'analyse des résultats. Enfin l'exploration fonctionnelle et particulièrement la courbe débit/volume fournissent des critères de jugement objectifs, intéressants pour suivre l'évolution de la maladie.

#### En conclusion

Le problème posé par l'efficacité de la cure thermale mérite d'être résolu. Compte tenu des difficultés méthodologiques particulières d'une telle étude, une approche, même partielle, nous a paru valable car elle s'appuie sur des méthodes rigoureuses au niveau de la réalisation. et peut s'inclure ultérieurement dans un ensemble d'étude de ce type permettant de mieux définir la place de la cure thermale dans un programme thérapeutique.

[Travail réalisé avec l'aide financière de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés et de l'A.S.D.R.T.]

### ÉTUDE STATISTIQUE DES RÉSULTATS DE LA CURE DE VICHY SUR UNE SÉRIE DE 232 CAS DE MIGRAINES ET DE CÉPHALÉES

par MM. F.M. CLÉMENT, C. LOISY, H. JOLY, L. CROCO, KERILIS et M. LUCIEN

L'étude dont nous vous présentons les résultats a été menée à l'instigation de la Société des Sciences Médicales de Vichy de 1973 à 1976 par 15 médecins thermalistes. Elle porte sur 232 dossiers de Céphalalgiques et de Migraineux examinés et suivis pendant leurs cures.

L'exploitation mathématique et statistique a été effectuée par l'I.S.M. (D<sup>r</sup> JOLY) sous la direction des P<sup>rs</sup> CLÉMENT (Laboratoire de Mathématiques Appliquées de l'École Centrale) et CROCO.

Le financement a été assuré par l'A.S.D.R.T. (P<sup>r</sup> DUCHÊNE-MARULLAZ) et le Conseil Général de l'Allier.

L'établissement de critères objectifs est devenu une nécessité impérative dans le Thermalisme : il ne suffit plus d'affirmer que nous guérissons et que nous soulageons, il faut le prouver, en nous pliant aux lois de la statistique. C'est pourquoi cette étude s'est voulue résolument mathématique, sans aucune hypothèse de départ.

Parmi les affections que nous traitons le plus habituellement à Vichy (Migraines et Céphalées, Troubles persistants après Cholécystectomie et séquelles d'Hépatite), nous avons choisi la *Migraine* pour trois raisons :

- 1) des études antérieures nous avaient prouvé la particulière efficacité de la cure de Vichy sur cette affection,
- 2) les résultats du traitement sont relativement aisés à quantifier,
- 3) enfin, l'un de nos buts était d'ébaucher une classification des Migraines en appliquant l'analyse multifactorielle à une grande série.

#### 1.-) MATÉRIEL ET MÉTHODES

Pour que les données puissent être exploitées statistiquement, il était nécessaire qu'une *fiche standard* soit établie. Au cours de plusieurs réunions préparatoires, nous nous sommes trouvés confrontés à deux impératifs contradictoires : — augmenter le nombre des paramètres, ne connaissant pas au départ ceux qui seraient utiles, — ne pas imposer aux Médecins une tâche trop lourde pendant la saison thermale.

1.1.) - Dans cet esprit, nous avons scindé la fiche de recueil des données en deux parties :

— la première partie était un *Autoquestionnaire*, rempli par le malade, assisté par une aide médicale. Elle comprenait une fiche d'identification et de données socio-démographiques (14 items), et une fiche d'antécédents héréditaires et personnels (63 items),

— la seconde partie était *remplie par le Médecin*. Elle se composait d'une partie *séméiologique* (44 items) qui préci-

Mots-clés ; Migraineux, Crénothérapie, Vichy, Étude de l'Échantillon, Efficacité, tests non paramétriques.

Centre de Mathématiques Appliquées, École Centrale. 92290 Chatenay Malabry.

sait l'allure clinique de la Migraine, les circonstances d'apparition et de déclenchement, l'examen clinique, les résultats biologiques — et une partie thérapeutique (34 items) faisant état des traitements antérieurement subis et de leurs résultats, du traitement thermal et des traitements associés et des réactions de cure.

Pour les Migraigneux revenant en cure les années suivantes, une fiche plus courte avait été établie, précisant les modifications observées dans l'état du curiste [amélioration (qualité, durée), statu quo ou aggravation], traitements suivis, absentéisme, consommation thérapeutique.

1.2. - *La quantification*, nécessaire pour évaluer l'évolution des Migraines d'une année à l'autre, a été effectuée en utilisant l'Index Migraine Mensuel, défini par SICUTERI. On distingue :

- les crises violentes, nécessitant le repos au lit ou l'arrêt du travail ou/et s'accompagnant de vomissements,
- les crises moyennes, ne nécessitant pas le lit ou l'arrêt du travail, mais suffisamment douloureuses pour gêner l'activité sociale,
- les crises faibles, facilement calmées par un analgésique simple.

On choisit 3 mois au hasard, et on y recense le nombre de jours de crise des 3 types. On multiplie le nombre de jours de crises violentes par 3, le nombre de jours de crises moyennes par 2, et le nombre de jours de crises faibles par 1. On additionne les chiffres obtenus, et l'on divise ce chiffre par 3, pour obtenir la moyenne, rapportée à un mois, des trois mois recensés.

1.3. - *L'exploitation informatique* des données a été effectuée selon les procédures classiques de leur transcription sur bordereau et leur stockage sur cartes perforées. La transcription a été simple puisque les référentiels étaient réduits à leur strict minimum : réponses binaires pour la plupart des questions, et un certain nombre de réponses à choix multiples. Dans ce cas, il a été procédé à un éclatement de la variable, pour récupérer un choix binaire. Cet éclatement multiplie le nombre des variables, mais il permet une grande finesse dans l'analyse.

Les non réponses, ainsi que les questions comportant moins de 5 % de réponses ont été éliminées de l'analyse, et placées en variables supplémentaires.

Les calculs ont été effectués sur l'ordinateur UNIVAC 1110 du Centre de Calcul de la Faculté des Sciences d'Orsay. Ils sont actuellement poursuivis au Laboratoire de Mathématiques Appliquées de l'École Centrale (Pr CLÉMENT).

## 2-) ANALYSE DES INFORMATIONS ET RÉSULTATS

Quatre études ont été menées à partir des informations recueillies :

- *Analyse de la population.*
  - Étude des corrélations entre les paramètres pris deux à deux.
  - Analyse des correspondances, par la technique de l'analyse multifactorielle.
  - *Étude mathématique de l'efficacité du traitement thermal.*
- Seules les première et quatrième études, qui intéressent tout particulièrement le Thermalisme seront exposées ici.

2.1.) - Notre matériel comprend 232 sujets se plaignant de céphalées. Il est composé d'une nette prédominance de femmes mariées, et de patients de provenance urbaine entre 40 et 50 ans. Les antécédents héréditaires révèlent la prédominance de l'antécédent migraigneux de la mère et les antécédents hépatiques familiaux. Les antécédents personnels sont surtout hépato-vésiculaires (ce qui n'a rien d'étonnant à Vichy), mais aussi une assez grande fréquence (40 %) d'antécédents psychosomatiques et dépressifs. Les antécédents gynécologiques concernent une femme sur quatre.

Sur le plan séméiologique, un tiers de notre population a présenté des crises de coliques hépatiques. Pour les 2/3 des patients, il existe un facteur déclanchant alimentaire, et 83 % des sujets accusent des troubles digestifs. Le signe de Murphy est positif chez 40 % d'entre eux.

Un tiers des céphalalgiques ont présenté un épisode dépressif. L'émotion, les troubles psychologiques et l'anxiété sont liés aux céphalées pour 40 % des sujets, dont un tiers sont améliorés par les vacances. Enfin, 60 % imputent le déclenchement de leurs crises aux soucis.

Plus de la moitié de notre population présente des Migraines vraies, répondant à la plupart des sept critères de FRIEDMANN : (Céphalée pulsatile unilatérale récidivante ; nausées, vomissements et irritabilité pendant la crise ; prodromes oculaires ; antécédents familiaux de migraine ; phénomènes neurologiques et vasomoteurs pendant la crise ; action sédatrice de l'ergotamine ; profil psychologique particulier avec perfectionnisme et rigidité). Un tiers souffre de migraines orbitales, alors que les migraines de l'occiput, du vertex ou de la nuque sont rares. L'heure habituelle de début se situe le matin pour 44 % des Patients.

Enfin, les analgésiques n'ont d'efficacité sur les crises que pour moins de la moitié de nos sujets, et les dérivés de l'Ergot de Seigle pour 16 % d'entre eux. En ce qui concerne les traitements de fond utilisés antérieurement à la cure, ils ont été dans l'ensemble remarquablement peu efficaces :

- 11 % des sujets sont améliorés par les dérivés de l'Ergot,
- 4 % réagissent favorablement aux chimio-psychotropes,
- moins de 2 % sont sensibles à la psychothérapie.

Ces résultats sont donnés en détail à l'annexe I. Ils appellent quelques commentaires :

— notre population n'est pas une population normale de migraigneux, puisqu'elle a subi un tri préalable, d'abord par le médecin qui l'a envoyée en cure, et ensuite par les Médecins Conseil de la Sécurité Sociale,

— les sujets à antécédents hépato-biliaires y sont prédominants du fait de l'orientation de la station de Vichy,

— la proportion de Migraigneux vrais, conformes aux exigences de FRIEDMANN, y est beaucoup plus importante que dans la population habituelle des céphalalgiques,

— enfin, notre série est remarquablement résistante aux thérapeutiques médicamenteuses classiques des céphalées : elle est composée surtout des « mauvais cas », ceux auxquels on ne sait plus que proposer. Cela n'étonnera pas les Thermalistes.

2.2.) - Avant d'aborder l'étude des résultats obtenus par la cure de Vichy chez les céphalalgiques, il convient d'effectuer quelques remarques :

— d'abord quant à la validité de la quantification par l'Index Migraine Mensuel. Il s'agit, évidemment, d'une mesure assez imprécise, tout au moins pour l'Index du départ, celui qui a été calculé lors de la première cure. Il fait appel à la mémoire du patient, qui n'est pas sans faille. L'interrogateur doit prendre son temps, ne pas exiger une réponse immédiate, laisser le curiste réfléchir plusieurs jours, et tâcher de recouper

ANNEXE I

1) Facteurs digestifs (232 données)

CODE	ITEM	COMPTAGE	POURCENTAGE
A 2	Colique hépatique	73	31,5 %
A 42	Opération de la vésicule biliaire ou voies biliaires	36	15,5 %
E 12	Heure de début des migraines après déjeuner	10	4,3 %
E 15	Facteur déclenchant les migraines aliments	137	59,1 %
E 21	Troubles digestifs associés	193	83,2 %
E 33	Examen de la vésicule Murphy	101	43,5 %
E 34	Radio de la vésicule Lithiase	11	4,7 %

2) Facteurs psychologiques (232 données)

CODE	ITEM	COMPTAGE (Réponse affirmative)	POURCENTAGE
A 20	Dépression nerveuse (antécédents)	70	30,2 %
E 2	Circonstance ayant déclenché la maladie-psychologique	27	11,6 %
E 5	Facteur spontané d'amélioration-vacances	73	31,5 %
E 6	Facteur spontané d'aggravation-travail	20	8,6 %
E 6	Facteur spontané d'aggravation-souci	140	60,3 %
E 15	Facteur déclenchant : émotion	95	40,9 %
E 23	Troubles psychologiques associés	88	37,9 %
E 25	Anxiété : nettement et très dépressif	26	11,2 %
E 27	Asthénie : nettement et très asthénique	74	31,9 %
E 12	Heure de début habituel des migraines - matin	102	44,0 %
E 15	Facteur déclenchant : règles	70	30,2 %
E 16	Localisation unilatérale fixe ou alternée	129	55,6 %
E 17	Localisation orbitale	70	30,2 %
E 17	Localisation frontale	41	17,7 %
E 17	Localisation temporale	23	9,9 %
E 17	Localisation vertex	4	1,7 %
E 17	Localisation occipitale	12	5,2 %
E 17	Localisation nuque	7	3,0 %
E 18	Pulsatilité	147	63,4 %
E 20	Troubles visuels	133	57,3 %

CODE	ITEM	COMPTAGE (Réponse affirmative)	POURCENTAGE
E 45	Traitement de la crise par un analgésique - effet bon et très bon	109	47,0 %
E 47	Traitement de la crise DHE et dérivé - effet bon et très bon	38	16,4 %
E 51	Traitement de fond DHE et dérivé - effet bon et très bon	27	11,6 %
E 53	Traitement de fond : chimiopsychotropes - effet bon et très bon	10	4,3 %
E 54	Traitement de fond : psychothérapie - effet bon et très bon	4	1,7 %

les indications fournies. Pour les cures suivantes, nous avons demandé aux curistes de tenir un journal de leurs crises, en leur fournissant souvent un calendrier « ad hoc ». L'approximation est ainsi assez bonne,

— nous avons été confrontés avec l'éternel problème du thermalisme : l'absence de série témoin, traitée par un placebo. Le seul témoin possible est le malade lui-même et il est à remarquer que la migraine représente, dans cette optique, un cas particulièrement favorable en raison de son évolution au long cours. Il convenait donc de passer par d'autres voies mathématiques que celles de la statistique habituelle : l'équipe mathématique responsable (P<sup>r</sup> CLÉMENT, JOLY, M. J.M. KERLIS) a utilisé dans cet esprit deux tests dits « non paramétriques », c'est-à-dire ne présupposant pas une distribution normale des variables : le test de WILCOXON (Annexe II) et le test U de MANN et WITNEY (Annexe III).

3-) RÉSULTATS

3.1.) - Les résultats de la première année, exprimés qualitativement sur 171 curistes, en : très bons, bons, médiocres et nuls, sans test de significativité, donnaient :

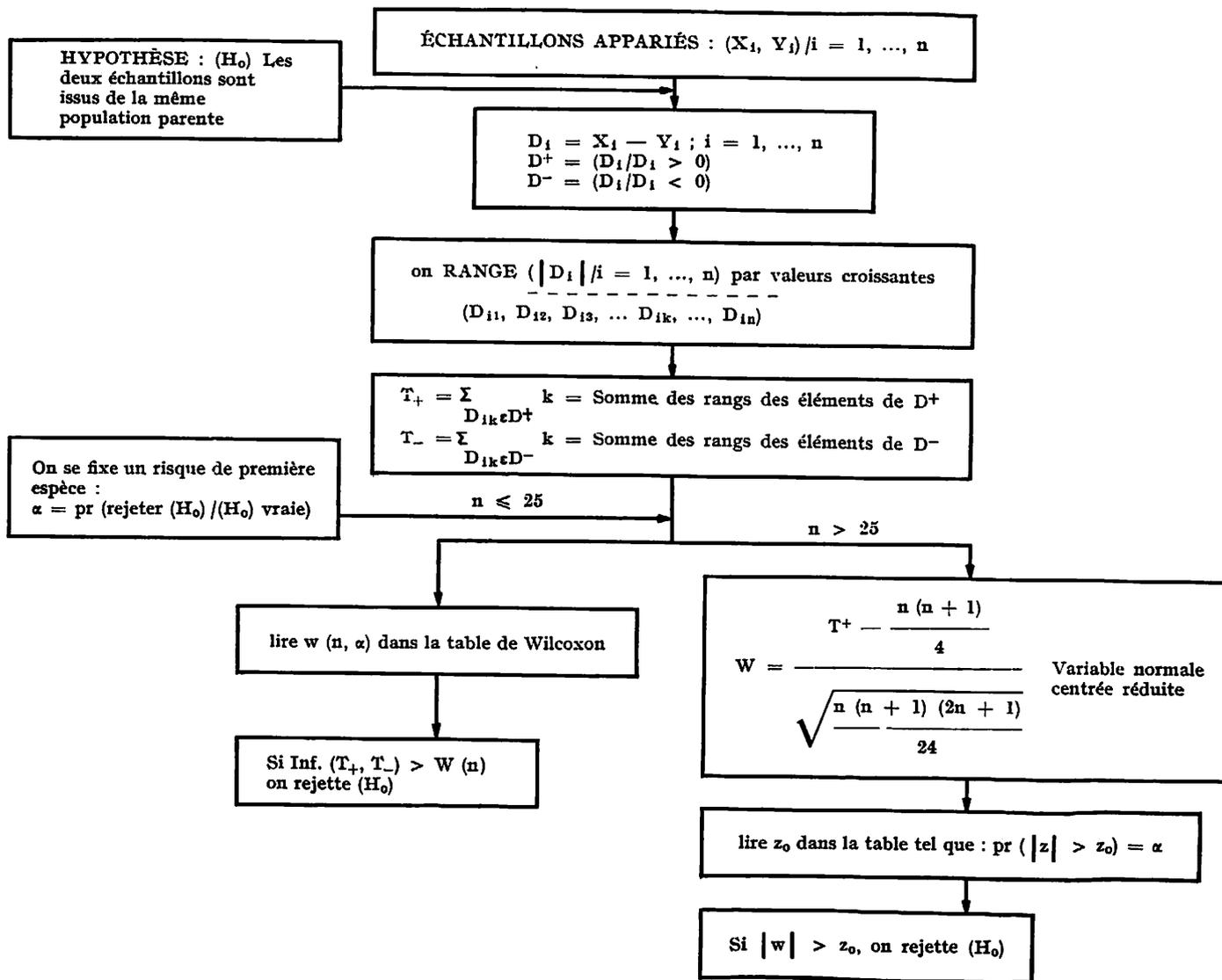
- 29 % de très bons résultats,
- 57 % de bons résultats,
- 11 % de résultats médiocres,
- 1 % d'échecs.

3.2.) - Le premier des tests de significativité (test de WILCOXON) a été effectué sur 124 sujets dont les Index Migraine ont été recueillis en 1974 et 1975. Il permet de tester l'hypothèse suivante : deux échantillons appariés sont-ils issus de la même population parente ? Dans notre cas, les deux échantillons sont les Index 1974 et 1975. Le test permet de rejeter l'hypothèse, ce qui signifie que les deux populations d'Index sont différentes, et la comparaison des moyennes et des médianes prouve que cette différence se situe dans le sens d'une amélioration ( $Z = 7.53$  ; Moyennes : 9,44 et 4,18 ; Médianes : 6 et 2).

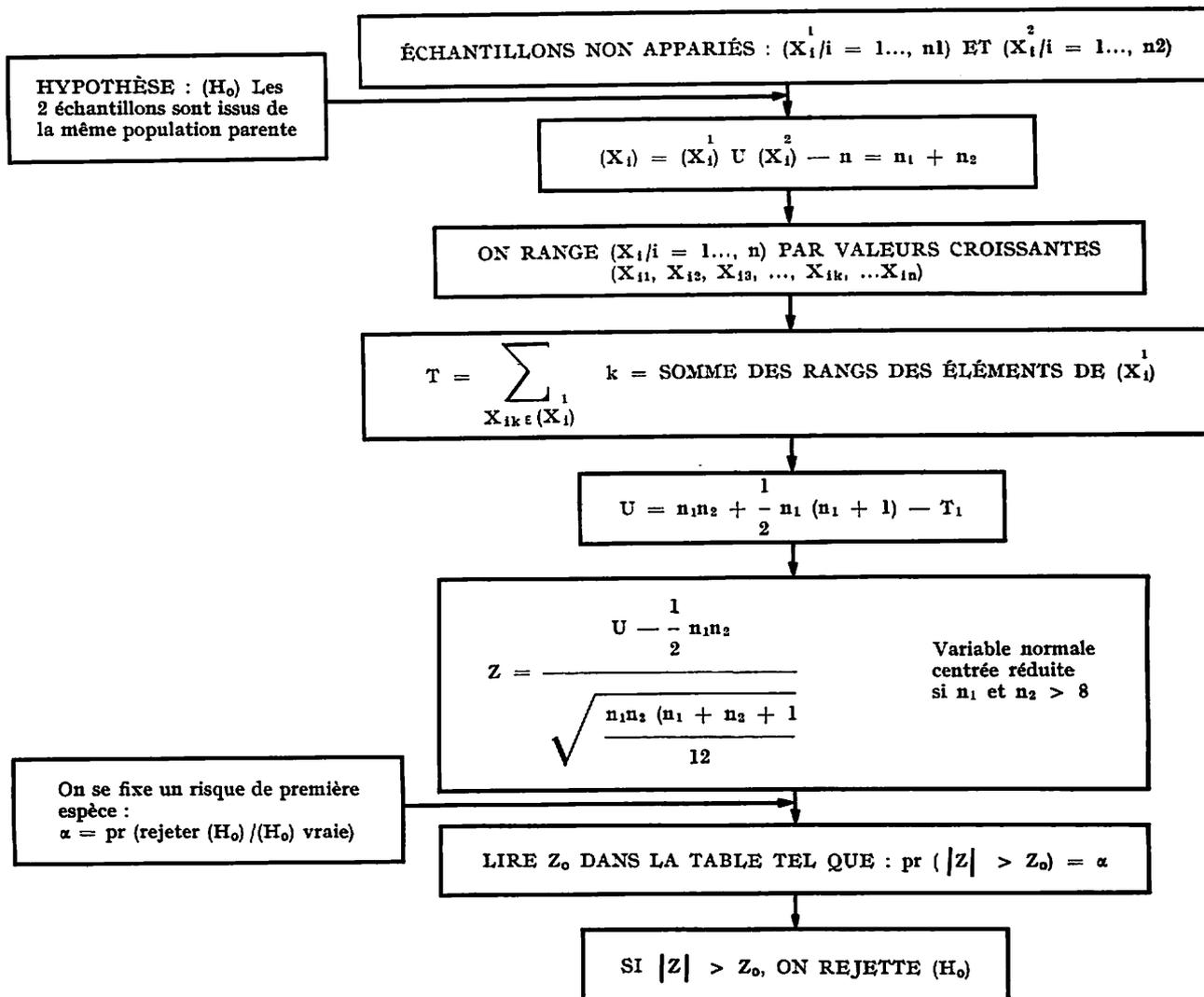
Le test de WILCOXON appliqué aux Index de 1975 et 1976 n'a pas permis de conclusion, ceci devant être interprété comme lié à un nombre insuffisant de sujets pour lesquels l'Index a été calculé en 1976 (35 sujets).

Il est à remarquer que le test est sévère dans l'appréciation

ANNEXE II  
TEST DE WILCOXON



ANNEXE III  
TEST DE MANN ET WHITNEY



de l'efficacité de la cure, seuls les pourcentages d'amélioration importants étant pris en compte.

3.3.) - Le second test (test U de MANN et WITHNEY) a été utilisé pour savoir si l'amélioration était plus sensible après la première, la seconde ou la troisième cure. Ce test étudie l'hypothèse suivante : deux échantillons non appariés sont-ils issus d'une même population parente ? Le test permet d'affirmer que la première cure apporte une amélioration plus sensible que les suivantes (Z = 2,7 — Risque inférieur à 0,5 %).

4-) CONCLUSIONS

Cette étude permet de conclure :

- à l'existence d'une différence statistiquement significative entre les Index Migraine de la 1<sup>re</sup> et de la 2<sup>e</sup> année de cure, dans le sens d'une amélioration,
- à la plus grande efficacité de la première cure par rapport aux suivantes, sur les symptômes des Céphalées.

**ÉVOLUTION DES SYMPTOMES  
DANS UNE POPULATION DE CÉPHALALGIQUES  
LORS D'UNE CURE A VICHY  
ESSAIS DE CORRÉLATION**

par MM. F.M. CLÉMENT, C. LOISY, M. LUCIEN

Cette étude vient compléter le programme de travail que nous nous étions fixé au début de l'étude précédente. Il s'agit d'une population de 232 cas de migraineux sur lesquels nous avons en principe la réponse à 280 items ; les dossiers, sans être tous complets, sont dans l'ensemble assez bien remplis.

Rappelons les différents types d'analyse que nous avons définis :

- 1 — Analyse de la population à l'aide de comptages.
- 2 — Analyse de liaisons des paramètres deux à deux.
- 3 — Analyse multifactorielle permettant la suggestion d'hypothèses nosologiques.
- 4 — Analyse d'efficacité de la cure.

Les points 1 et 4 ayant été traités précédemment, il nous reste à étudier les points 2 et 3.

Pour nous permettre de mieux étudier l'efficacité de la cure de Vichy, nous avons été amenés à créer 3 variables supplémentaires :

- % d'amélioration (+) ou d'aggravation (-) après la cure de 73
- % d'amélioration (+) ou d'aggravation (-) après la cure de 74
- % d'amélioration (+) ou d'aggravation (-) après la cure de 75

Il faut dire tout de suite que le nombre de dossiers nous ayant permis de fournir une réponse à la dernière de ces trois variables est très faible.

La façon de calculer ces trois nouvelles variables est exposée en Annexe I.

ANNEXE I

**CALCUL DES POURCENTAGES D'AMÉLIORATION  
OU D'AGGRAVATION DE LA MIGRAINE  
APRÈS LA CURE**

Deux possibilités se présentaient à nous pour déterminer ces variables à partir des Indices Migraine Mensuels de 72, 73, 74, et 75.

Soient X et Y deux Indices Migraine Mensuels consécutifs.

a) - *vue pessimiste* :

$$p' = 100 \times \frac{X - Y}{X}$$

- dans le cas d'une aggravation, si  $Y = 2X$  on a :

$$p'_1 = 100 \times \frac{X - 2X}{X} = -100\%$$

- dans le cas d'une amélioration, si  $Y = \frac{1}{2}X$  on a :

$$p'_2 = 100 \times \frac{X - \frac{1}{2}X}{X} = +50\%$$

Ce calcul montre que cette méthode pénalise les améliorations.

b) - *Vue optimiste* :

$$p'' = 100 \times \frac{X - Y}{Y}$$

- dans le cas d'une aggravation, si  $Y = 2X$  on a :

$$p''_1 = 100 \times \frac{X - 2X}{2X} = -50\%$$

- dans le cas d'une amélioration, si  $Y = \frac{1}{2}X$  on a :

$$p''_2 = 100 \times \frac{X - \frac{1}{2}X}{\frac{1}{2}X} = +100\%$$

Ce calcul montre que cette méthode favorise les améliorations.

Donc on constate que pour les deux méthodes précédentes, des évolutions dans des rapports inverses ne conduisent pas à des valeurs opposées, comme cela serait souhaitable. C'est pour cela que nous en avons utilisé une troisième.

c) - *vue asymétrique* :

$$p = 100 \times \frac{X - Y}{\frac{1}{2}(X + Y)}$$

Si on prend  $Y = \alpha \cdot X$ , il vient :

$$p(\alpha) = 100 \times \frac{X - \alpha X}{\frac{1}{2}(X + \alpha X)} = 100 \times \frac{X(1 - \alpha)}{\frac{1}{2}X(1 + \alpha)} = 100 \times \frac{2(1 - \alpha)}{1 + \alpha}$$

donc pour une évolution inverse on a :

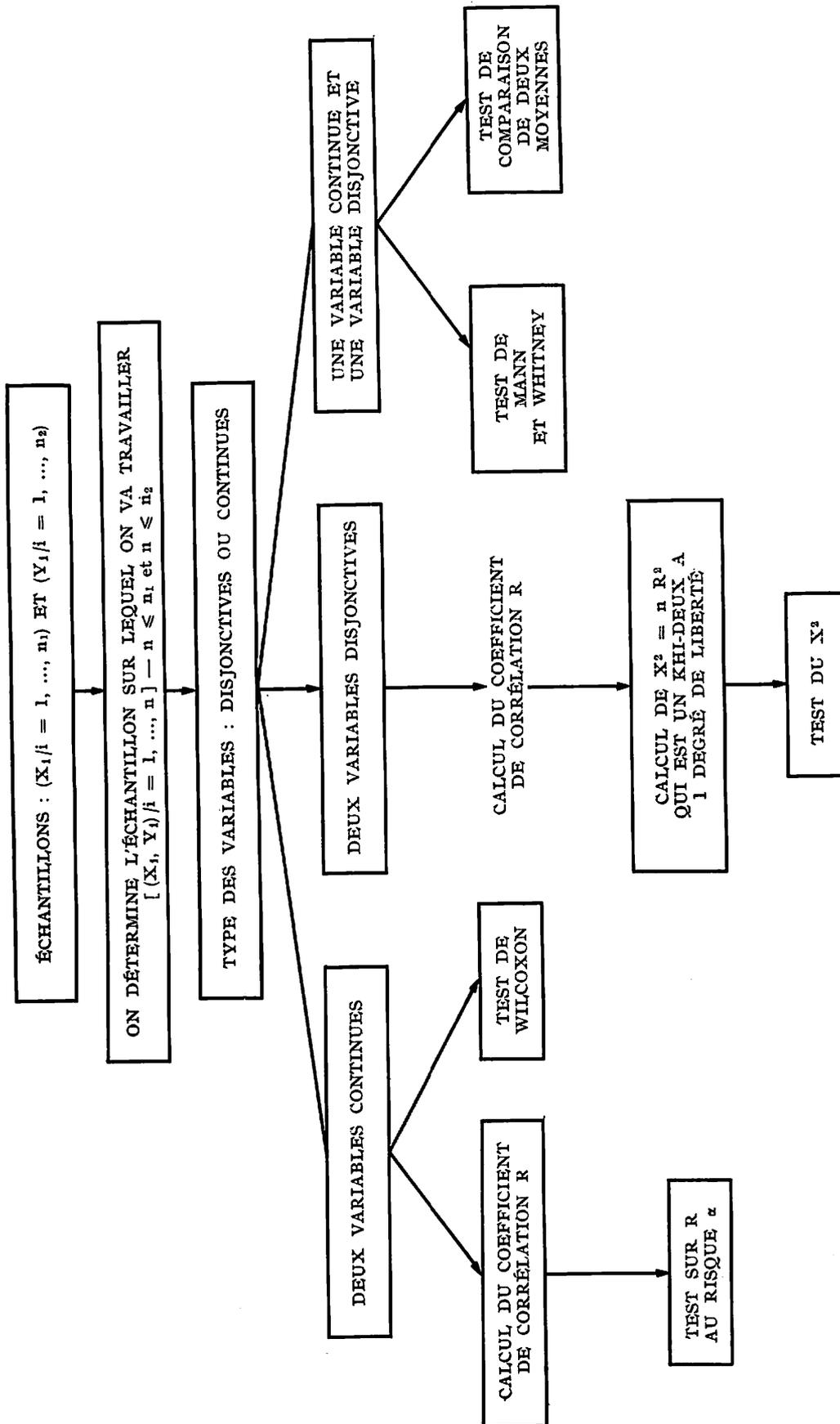
$$p\left(\frac{1}{\alpha}\right) = 100 \times \frac{\frac{1}{\alpha}(1 - \frac{1}{\alpha})}{1 + \frac{1}{\alpha}} = 100 \times \frac{2(\alpha - 1)}{2(\alpha + 1)}$$

Ainsi on voit bien que, quel que soit  $\alpha$  on a :

$$p\left(\frac{1}{\alpha}\right) = -p(\alpha)$$

C'est donc cette méthode là que nous avons utilisée.

ÉTUDE DES LIAISONS ENTRE DEUX VARIABLES



**ANALYSE DES LIAISONS  
ENTRE PARAMÈTRES PRIS DEUX A DEUX**

Après éclatement de certains paramètres, dont les réponses pouvaient aller de 0 à 7 ou 8, nous n'avions plus que des paramètres de type disjonctif (réponse 0 ou 1) et de type continu.

Il est évident que selon les types respectifs des paramètres que nous avons à considérer, l'analyse ne pouvait pas prendre la même forme. Aussi nous avons été amenés à définir trois types de traitement, résumés dans le diagramme de la page suivante, selon que nous avions deux variables continues, deux variables disjonctives ou une variable disjonctive et une variable continue.

**1) Deux variables continues**

Dans ce cas nous avons réalisé deux traitements différents :

— d'abord un calcul du coefficient de corrélation R que nous avons testé en prenant un risque  $\alpha$  (5 % ou 10 %) ; ceci présente l'inconvénient de supposer que les variables considérées suivent une loi normale, c'est pour cela que nous avons à chaque fois eu recours à un deuxième traitement pour confirmer les résultats obtenus.

— le test de Wilcoxon qui est non paramétrique donc qui n'impose pas l'hypothèse supplémentaire précédente, et qui s'applique à des échantillons appariés (les deux échantillons sont constitués des mêmes individus).

Dans ce test le rejet de l'hypothèse ( $H_0$ ) nous amène à conclure que les deux variables considérées sont liées pour le risque  $\alpha$  choisi.

**2) Deux variables disjonctives**

Dans ce cas nous avons réalisé un seul traitement. Nous avons calculé le coefficient de corrélation R, qui n'a pas grand sens ici, mais à partir duquel nous avons calculé la quantité  $X^2 = nR^2$  qui suit une loi du KHI-DEUX à 1 degré de liberté et que nous avons donc pu tester au risque  $\alpha$  choisi. et au moyen d'une table.

Ici l'hypothèse ( $H_0$ ) testée est : « Les valeurs prises respectivement par les deux variables ne sont pas liées ».

**3) Une variable disjonctive et une variable continue**

Dans ce cas la variable disjonctive nous a permis de constituer deux échantillons sur lesquels nous avons pu comparer les valeurs prises par l'autre variable par les deux tests suivants :

— le test de Mann et Whitney qui est aussi non paramétrique et qui considère deux échantillons non appariés (les individus constituant chacun des deux échantillons sont distincts).

— le test de comparaison de deux moyennes, appliqué aux moyennes de la variable continue calculées séparément sur chacun des deux échantillons constitués auparavant et testées au risque  $\alpha$ .

Un aspect plus théorique sur la mise en œuvre de ce test est donné en Annexe II ; mais on peut dire tout de suite que si l'un des deux échantillons est inférieur à 30, ce test perd de son intérêt car on est alors obligé de faire l'hypothèse supplémentaire d'une population parente suivant une loi normale.

Dans ces deux derniers tests, le rejet de l'hypothèse ( $H_0$ ) nous conduit à conclure que les deux variables considérées sont liées au risque  $\alpha$  choisi.

**4) Résultats**

D'autres paramètres ont été considérés et étudiés avec le « Pourcentage d'Amélioration après la 1<sup>re</sup> cure », on a trouvé :

- Radio de la vésicule :  
Significatif à 27 %
- Facteur spontané d'aggravation : Travail 25 %
- Sinusite 24 %
- Facteur déclenchant : psychologique 23 %
- Examen gastrique 14 %
- Examen rachis cervical 16 %

Il est à noter que dans l'ensemble les tests non paramétriques conduisent toujours à un pourcentage de signification supérieur ou égal à celui obtenu par les autres tests ; on retrouve donc bien le fait qu'ils soient plus sévères.

ITEMS CONSIDÉRÉS	TESTS
Anxiété — dépression	R = 0,44 W = 5,71 n = 213 Significatif à 1 %
Facteurs spontanés d'aggravation : Travail — soucis	R = 0,12 — $X^2 = 3,11$ n = 225 Significatif à 8 %
Examen Vésicule : Murphy Pourcentage d'amélioration (1 <sup>re</sup> cure)	V = 2,35 — Z = 2,04 n = 140 Significatif à 3 %
Examen intestinal Pourcentage d'amélioration (1 <sup>re</sup> cure)	V = 2,13 — Z = — 1,82 n = 135 Significatif à 5 %
Troubles psychologiques associés Pourcentage d'amélioration (1 <sup>re</sup> cure)	V = 2,73 — Z = — 2,70 n = 156 Significatif à 0,5 %
Troubles visuels : Photophobie Pourcentage d'amélioration (1 <sup>re</sup> cure)	V = 2,68 — Z = 2,54 n = 148 Significatif à 1 %
Pulsatilité Indice Migraine Mensuel (avant cure)	V = 1,79 — Z = 2,54 n = 208 Significatif à 5 %
Mode d'habitation : Appartement Pourcentage d'amélioration (1 <sup>re</sup> cure)	V = 1,94 — Z = — 2,06 n = 137 Significatif à 4 %
Asthme (*) Pourcentage d'amélioration (1 <sup>re</sup> cure)	V = 1,96 — Z = — 1,87 n = 158 Significatif à 6 %

(\*) Une des deux populations est faible (< 30) donc ce résultat est à prendre avec réserve.

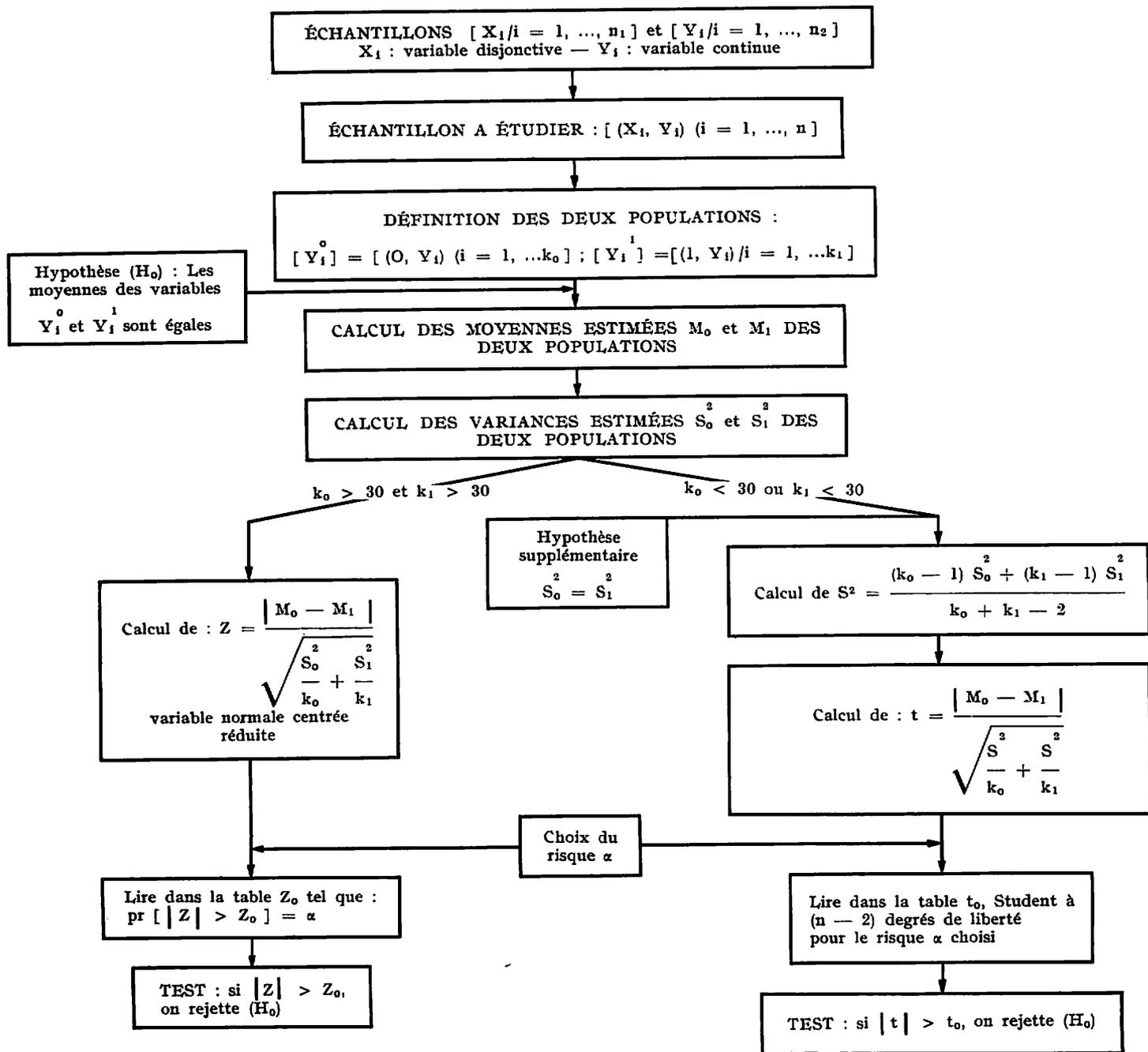
**Analyse multifactorielle**

La technique utilisée ici est l'Analyse des Correspondances.

Elle permet la description d'importants tableaux de données à l'intérieur desquels elle peut faire apparaître certaines structures qui sont bien sûr impossibles à mettre en évidence à la simple lecture des tableaux.

ANNEXE II

TEST DE COMPARAISON DE DEUX MOYENNES



Avant de pouvoir utiliser cette méthode nous avons eu un travail important de codage des données ; ce travail est indispensable pour avoir des résultats ayant un sens.

Ensuite le problème essentiel fut la taille trop grande du tableau 240 individus et 515 variables. Il a fallu réduire ce nombre de variables ; pour cela nous avons éliminé toutes celles qui avaient un poids insuffisant (c'est-à-dire un nombre de réponses trop faible : inférieur à environ 10 % du nombre

d'individus), puis nous avons regroupé les variables du dossier « Antécédents familiaux » afin de n'avoir plus qu'une variable par maladie sans distinguer les différents Parents pouvant être atteints. Ainsi nous nous sommes ramenés à 230 variables, ce qui est déjà beaucoup, mais nous n'avons pas voulu éliminer a priori certaines variables sur des considérations plus ou moins subjectives de façon à ne pas prendre le risque de perdre certaines informations ; de plus il est toujours agréa-

ble de voir des résultats « connus » confirmés par le calcul. Ce n'est qu'après la première analyse que nous avons pu réduire encore davantage le nombre de variables participant à l'analyse, mais là à partir des premiers résultats.

Une initiation un peu plus complète à l'Analyse des Correspondances est fournie en Annexe III.

### ANNEXE III

#### INITIATION A L'ANALYSE DES CORRESPONDANCES

Mise au point par le Professeur J.-P. BENZECRI et son laboratoire de l'I.S.U.P. il y a environ une dizaine d'années, l'analyse des correspondances se présente maintenant comme une des meilleures méthodes d'analyse de tableaux de nombres positifs. Elle a été appliquée dans les domaines les plus divers (linguistique, ethnologie, sociologie pour les Sciences Humaines, zoologie, botanique, paléontologie, médecine, géologie pour les Sciences naturelles, marketing, élections, économie pour les Sciences Politiques et Économiques).

Son objectif initial est la description de tableaux de contingence mais on peut, moyennant une perte d'information négligeable, réduire un tableau de nombres quelconques à un tableau de contingence.

D'un point de vue technique, l'analyse des correspondance est une analyse en Composantes Principales avec une métrique particulière (la métrique du  $X^2$ ), induite par le tableau de description. On peut l'introduire comme le résultat optimal de la recherche de la meilleure représentation simultanée des deux ensembles de départ.

D'un point de vue pratique, il se trouve que la métrique du  $X^2$  (KHI-DEUX) a de bonnes propriétés en particulier celle de l'équivalence distributionnelle (on peut regrouper deux individus ayant la même description ou deux caractères ayant le même profil sans modifier les résultats de l'analyse) qui confère à la méthode de remarquables propriétés de stabilité. Elle possède également un bon pouvoir descriptif de tableaux de nombres positifs ; les résultats obtenus lorsqu'interviennent des variables qualitatives (0,1) sont sensiblement meilleurs que ceux que donne l'analyse en Composantes Principales.

#### A) Le codage

Un tableau groupant des individus décrits par une série de mesures diverses ne peut être traité directement par une analyse des correspondances. Même si les mesures sont des chiffres positifs, il n'est pas certain qu'ils puissent s'interpréter comme des probabilités. D'autre part, l'hétérogénéité des mesures conduirait à une pondération anarchique qui fausserait les résultats de l'analyse.

Quand nous avons des données dont les ordres de grandeur sont voisins ou légèrement différents nous sommes assurés d'une pondération naturelle recherchée des variables. Dans les autres cas, un recodage des données est nécessaire. Il suffit simplement de découper le domaine de variations de chaque critère continu en plusieurs modalités et de créer un nouveau tableau. La réalisation de la variable sur l'individu appartient à une des modalités créées qui se verra attribuer la note 1 et les autres, la note 0. On peut étudier directement ce tableau où tous les individus ont même poids et les modalités un poids proportionnel à leur effectif.

L'éclatement d'une variable en modalités se fait sur l'histogramme de la variable ; il ne faut pas trop créer de modalités pour ne pas agrandir inutilement les dimensions du tableau (généralement de 3 à 5) et respecter des classes d'effectifs voisins sinon égaux.

#### B) Aides à l'interprétation

Pour interpréter les axes obtenus par l'analyse, nous disposons de plusieurs séries de coefficients pour chacun des ensembles mis en correspondances :

- l'histogramme des valeurs propres exprime l'inertie de chaque axe factoriel. Le taux d'explication (rapport de chaque valeur propre à la somme des valeurs propres) d'un axe exprime le pourcentage d'information expliqué par cet axe. Une bonne analyse se signale par une décroissance rapide du taux d'explication ;
- les coordonnées des individus et des variables dans chaque axe factoriel (iF). Plus l'individu est éloigné de l'origine, plus il prend une part importante à la construction de l'axe. Mais il ne faut pas perdre de vue que chaque point pèse. En d'autres termes, un élément de poids très faible participe peu à la construction des axes, mais pour peu que son profil diffère du profil moyen, il peut être rejeté très loin de l'origine. C'est pourquoi l'interprétation des axes doit se faire d'abord à l'aide des contributions ;
- les contributions absolues (CTR). Elles expriment la part prise par un élément donné à l'inertie exprimée par un facteur. Le listage des contributions absolues les plus fortes permet de savoir quelles variables sont responsables de la construction de l'axe factoriel ;
- les contributions relatives (COR) ou corrélation élément-facteur. Elles expriment la part prise par un facteur dans l'explication de la dispersion d'un élément. Elles mettent en évidence les variables ou les individus qui sont des caractéristiques exclusives de ce facteur.
- qualité de la représentation (QLT) du point dans l'espace des facteurs. Ce facteur exprime la proximité du point par rapport au sous-espace des facteurs ;
- individus et variables supplémentaires. Ces points ne participent pas directement à l'élaboration des facteurs mais sont simplement projetés sur les axes factoriels construits à partir des variables et individus principaux.

#### C) Les Nuages

La projection du nuage des individus et des variables dans le plan de deux axes factoriels apporte souvent par sa forme des indications précieuses sur la structure des données :

- le nuage se compose de deux ou plusieurs amas distincts. On a alors mis en évidence une partition de l'ensemble ;
- croissant parabolique. Cette circonstance se produit fréquemment lorsque l'un des ensembles est ordonné (séries chronologiques) ;
- triangle. Les facteurs, quoique non corrélés, ne sont pas indépendants. C'est qu'ils ne sont pas normaux ! Quand le premier est faible, le second est très peu dispersé et quand le premier est fort le second est très dispersé.

#### D) Interprétation des axes

Interpréter un axe, c'est chercher ce qu'il y a de commun entre les éléments à gauche de l'origine (respectivement à droite de l'origine) et ce qui oppose les éléments gauches et droits.

La projection des points de l'autre ensemble et les contributions des éléments les plus importants aident à l'interprétation. Mais ce guide n'est pas toujours infaillible et l'interprétation peut rester sujette à caution. Car il ne faut pas oublier que celle-ci dépend toujours de celui qui lit les graphiques. C'est pourquoi il vaut toujours mieux présenter les résultats de l'analyse et son interprétation séparément.

Il faut se méfier principalement de deux situations qui peuvent fausser l'interprétation d'un axe. D'abord les individus éloignés de l'origine n'ont de signification pour l'axe que si ils ont une forte contribution absolue. Si cette contribution absolue est faible, et s'ils déséquilibrent la projection du nuage en rejetant les points à l'origine, il ne faut pas hésiter

soit à les retirer de l'analyse soit à les mettre en individus supplémentaires.

Il faut également rappeler que si deux individus sont proches c'est peut-être parce que l'un d'eux s'oppose fortement à une variable et que l'autre est très proche d'une variable fortement opposée à la première. Il ne faut alors pas hésiter à remonter au nuage initial et à s'aider des contributions. Les axes de rang élevé sont d'intérêt général et mettent en jeu l'ensemble des données. Les facteurs suivants dépendent au contraire de facteurs particuliers et des propriétés de petits groupes : on les reconnaît à ce qu'ils se distinguent assez peu du centre de gravité sur les premiers axes.

**E) Validité des représentations planes**

Les graphiques sont plans ou au plus à trois dimensions. Il ne faut pas oublier qu'en général les points appartiennent à des espaces de dimension plus élevée que 2 ou 3. Avant de conclure à la proximité de points, proches sur un graphique, il faut s'assurer qu'ils n'ont pas de composantes très différentes sur les autres facteurs.

Une autre conséquence d'une telle étude pourrait être la réduction de l'épaisseur des dossiers que les médecins doivent remplir pour chaque malade, car elle permet de dégager des groupes de variables ainsi que des variables prépondérantes.

**Résultats**

Le premier axe est caractérisé par les variables suivantes :

**Côté positif**

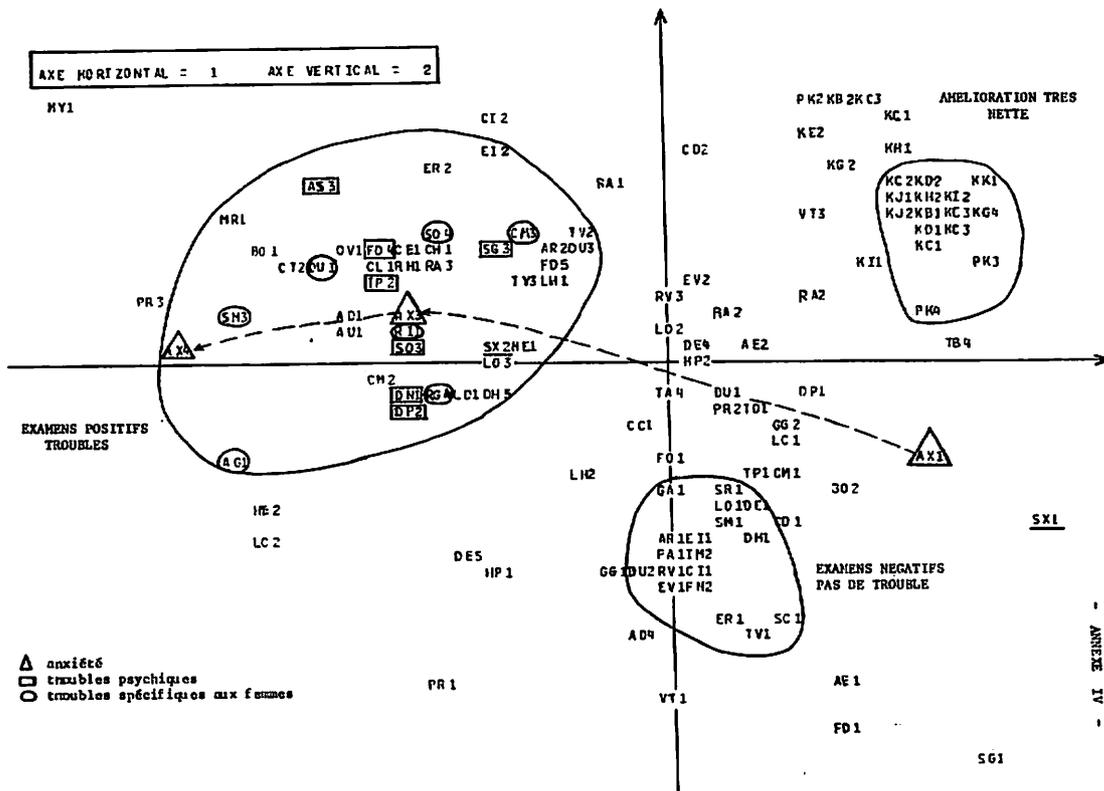
- Hommes
- Pas de facteur spontané d'aggravation
- Pas d'anxiété

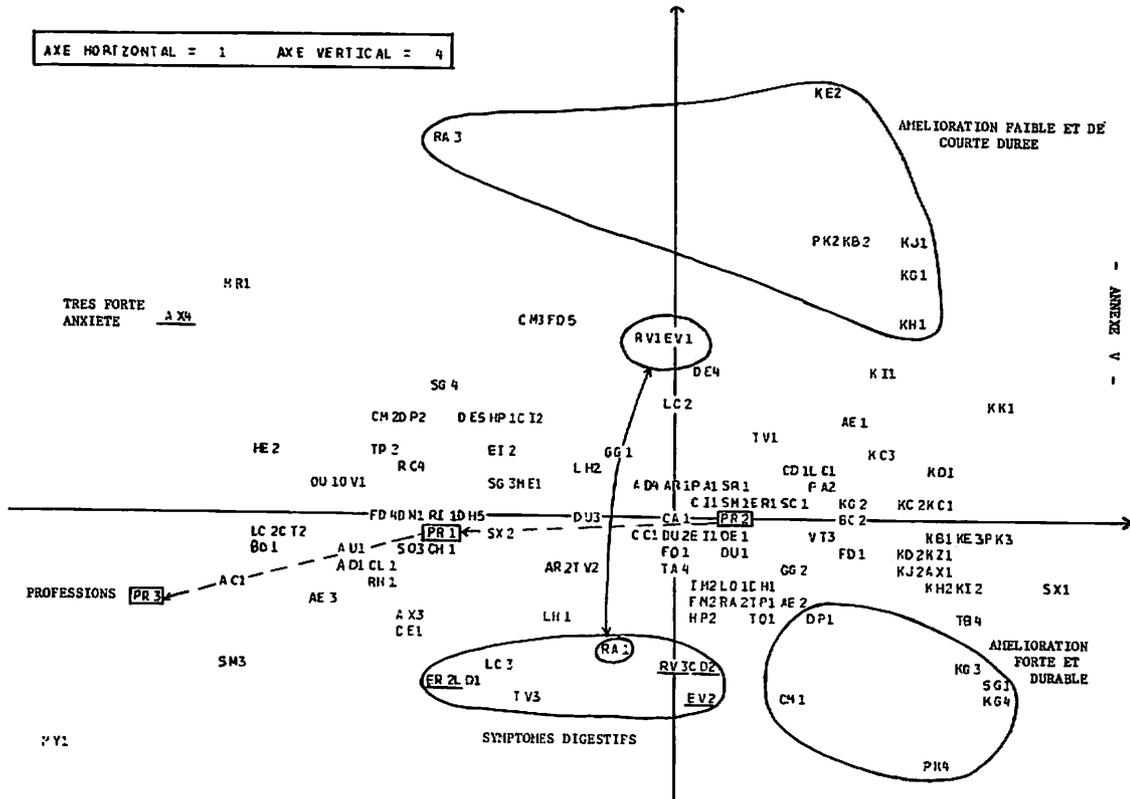
- Migraines améliorées par la cure (durée 9 à 12 mois)
- État nerveux amélioré
- État général amélioré
- I.M.M. très faible après la 1<sup>re</sup> cure
- Pas d'arrêt de travail dû aux migraines
- Pourcentage d'amélioration élevé (1<sup>re</sup> cure)

**Côté négatif**

- Femmes
- Nette anxiété
- Très grande anxiété
- Troubles nerveux
- État un peu dépressif
- Difficultés pour s'endormir
- État nettement asthénique
- Troubles psychologiques associés
- Facteur déclenchant : émotion
- Facteurs spontanés d'aggravation : soucis et « autres »
- Facteurs spontanés d'amélioration : grossesses
- Maladie des yeux

Ainsi on peut voir que l'axe 1 regroupe du côté positif l'essentiel des symptômes caractérisant les effets favorables d'une cure, et du côté négatif les items d'ordre psychique ou psychosociologique. De plus il oppose les hommes aux femmes (avec de nombreux items qui leur sont spécifiques : règles douloureuses, affection gynécologique, opération sur les ovaires ou l'utérus,...) ; enfin cet axe est remarquable pour l'item « anxiété », absente du côté positif de l'axe et très vive du côté négatif en passant par l'état intermédiaire au milieu. (cf. Annexe IV).





- Sur le deuxième axe, du côté positif, on a essentiellement :
- Troubles visuels : photophobie
  - Aura
  - Durée non traitée supérieure à un jour
  - Circonstances déclenchantes : somatiques
  - Examen intestinal anormal
  - Examen rachisme cervical anormal
  - Pourcentage d'amélioration moyen (1<sup>re</sup> cure).

Du côté négatif, il est difficile de faire des constatations sur les items, leur seul point commun étant leur caractère négatif (opposition à l'ensemble des items situés du côté positif de l'axe).

Sur le troisième axe, du côté positif, la variable prépondérante est la tension artérielle très élevée ; puis nous trouvons l'excès de cholestérol, d'acide urique, la présence de goutte et de rhumatisme. De plus cet axe fait apparaître un âge de début des migraines élevé, et un résultat « très bon » à la première cure.

Du côté négatif apparaissent tous les items concernant un effet moyen et surtout nul du traitement de fond et des crises ; de plus, en ce qui concerne le traitement suivi à Vichy, cet axe semblerait opposer « Grande Grille » aux autres.

Quand à l'axe 4 il est caractérisé par :

- Côté positif*
- Très grande anxiété
  - Radio de la vésicule : normale
  - Examen de la vésicule : normal
  - Facteur déclenchant : « autre »
  - Effet de la 1<sup>re</sup> cure : inchangé
  - Arrêt de travail à cause des migraines
  - État général identique

- Traitement de fond dans l'année
- Amélioration : 3 mois
- Pourcentage faible d'amélioration

*Côté négatif*

- Pas de dépression
- Circonstance déclenchant : somatique
- Radio de la vésicule : anormale autre que lithiase
- Examen de la vésicule : Murphy
- Troubles visuels : éclairs lumineux
- localisation : unilatérale alternée
- Amélioration : un an
- Pourcentage d'amélioration très élevé

Cet axe est intéressant puisqu'il oppose une amélioration faible et de courte durée (côté positif), liée à une très grande anxiété, à une amélioration très forte et durable (côté négatif) ; d'autre part, il fait apparaître des migraines à symptômes digestifs du côté négatif, c'est-à-dire du côté où l'amélioration est grande et durable. (cf. Annexe V).

Pour aider à la compréhension des résultats de cette étude, présentés en Annexe IV et en Annexe V, on pourra trouver la liste des identificateurs des principaux items en Annexe VI.

ANNEXE VI

LISTE DES IDENTIFICATEURS DES PRINCIPAUX ITEMS NÉCESSAIRES A L'INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS DE L'ANALYSE MULTIFACTORIELLE

SX1 — Sexe masculin

SX<sub>2</sub> — Sexe féminin  
 AX<sub>1</sub> — Anxiété : nulle  
 AX<sub>3</sub> — Anxiété : nette  
 AX<sub>4</sub> — Anxiété : très forte  
 PR<sub>1</sub> — Profession : manuel  
 PR<sub>2</sub> — Profession : intellectuel et secteur tertiaire  
 PR<sub>3</sub> — Profession : sans  
 DN<sub>1</sub> — Antécédents personnels : dépression nerveuse  
 DP<sub>1</sub> — État dépressif : non  
 DP<sub>2</sub> — État dépressif : un peu  
 SO<sub>3</sub> — Troubles du sommeil : difficultés à s'endormir  
 TP<sub>2</sub> — Troubles psychologiques associés : oui  
 FD<sub>4</sub> — Facteur déclenchant : émotion  
 MY<sub>1</sub> — Maladie des yeux  
 AE<sub>3</sub> — Asthénie : nette  
 AD<sub>1</sub> — Age de début des crises : jeune  
 RG<sub>4</sub> — Age des premières règles : 13 à 18 ans  
 RI<sub>1</sub> — Règles douloureuses ou irrégulières  
 AG<sub>1</sub> — Affections gynécologiques  
 SM<sub>3</sub> — Facteur spontané d'amélioration : grossesses  
 OU<sub>1</sub> — Opération sur les ovaires ou l'utérus  
 TV<sub>1</sub> — Troubles visuels : non  
 TV<sub>2</sub> — Troubles visuels : photophobie  
 TV<sub>3</sub> — Troubles visuels : éclairs lumineux  
 RA<sub>1</sub> — Résultat de la 1<sup>re</sup> cure à Vichy : très bon  
 RA<sub>3</sub> — Résultat de la 1<sup>re</sup> cure à Vichy : inchangé  
 RV<sub>1</sub> — Radio de la vésicule : normale  
 RV<sub>2</sub> — Radio de la vésicule : lithiase  
 RV<sub>3</sub> — Radio de la vésicule : autre anomalie  
 EV<sub>1</sub> — Examen de la vésicule : normal  
 EV<sub>2</sub> — Examen de la vésicule : murphy  
 EV<sub>3</sub> — Examen de la vésicule : autre anomalie  
 SG<sub>1</sub> — Facteur spontané d'aggravation : non  
 SM<sub>1</sub> — Facteur spontané d'amélioration : non  
 GA<sub>1</sub> — Examen gastrique : normal  
 EI<sub>1</sub> — Examen intestinal : normal  
 EI<sub>2</sub> — Examen intestinal : anormal  
 ER<sub>1</sub> — Examen rachis cervical : normal  
 ER<sub>2</sub> — Examen rachis cervical : anormal  
 AR<sub>1</sub> — Aura : non  
 AR<sub>2</sub> — Aura : oui  
 CM<sub>1</sub> — Crises migraineuses pendant la cure : non  
 DH<sub>1</sub> — Traitement de la crise : DHE et dérivés : non  
 DE<sub>1</sub> — Traitement de fond : DHE et dérivés : non  
 KC<sub>2</sub> — Poids augmenté à la suite de la 1<sup>re</sup> cure  
 KD<sub>2</sub> — État nerveux amélioré à la suite de la 1<sup>re</sup> cure  
 KE<sub>2</sub> — Migraines identiques à la suite de la 1<sup>re</sup> cure  
 KE<sub>3</sub> — Migraines améliorées à la suite de la 1<sup>re</sup> cure  
 KI<sub>1</sub> — Traitement de fond au cours de l'année suivant la 1<sup>re</sup> cure  
 KI<sub>2</sub> — Pas de traitement de fond au cours de l'année suivant la 1<sup>re</sup> cure  
 KJ<sub>1</sub> — Arrêts de travail dus aux migraines depuis la cure  
 KH<sub>1</sub> — Migraines de même allure depuis la cure  
 KB<sub>2</sub> — État général non amélioré depuis la cure  
 KG<sub>1</sub> — Durée de l'amélioration à la suite de la cure : 3 mois  
 KG<sub>3</sub> — Durée de l'amélioration à la suite de la cure : 9 mois  
 KG<sub>4</sub> — Durée de l'amélioration à la suite de la cure : 12 mois  
 PK<sub>2</sub> — Pourcentage d'amélioration dû à la 1<sup>re</sup> cure : moyen  
 PK<sub>3</sub> — Pourcentage d'amélioration dû à la 1<sup>re</sup> cure : assez élevé  
 PK<sub>4</sub> — Pourcentage d'amélioration dû à la 1<sup>re</sup> cure : très élevé

### CONCLUSION GÉNÉRALE

En résumé nous pouvons dire que la cure de Vichy a de meilleurs résultats sur les malades souffrant de migraines à

symptômes digestifs que sur ceux souffrant de migraines à symptômes psychiques. De plus il apparaît que les femmes sans profession, très anxieuses et habitant en appartement obtiennent des résultats médiocres, contrairement aux hommes ayant une profession intellectuelle ou du secteur tertiaire et n'étant pas anxieux.

Cette communication fait état de la situation actuelle de nos travaux dont elle ne consacre pas l'achèvement, bien au contraire. Il sera intéressant d'utiliser d'autres méthodes, ou d'affiner celles employées ici, afin de préciser le rôle de certains items, tels que la Tension artérielle qui semble jouer un rôle fort intéressant dans la seconde analyse réalisée ici (sur l'axe 3) mais pour l'instant difficile à interpréter.

## LE MÉTABOLISME DU FER CHEZ LE DIABÉTIQUE

### INFLUENCE DE L'« EAU DOMINIQUE »

A. ALLAND, M.F. VIORICA-BOUCHET, D. LECHEVALIER  
et P. QUENIN

*Il est nécessaire de connaître la qualité des Eaux qui, si elles diffèrent par la saveur et par le poids, ne diffèrent pas moins par leurs propriétés.*

HIPPOCRATE  
Des Airs et des Eaux, etc...  
(460-377 Av J.-C.)

### INTRODUCTION

Si le métabolisme du fer chez l'être humain normal est dans l'ensemble bien connu, il semble n'en être pas autant chez le diabétique.

Rappelons les données principales de ce métabolisme chez l'être humain normal, à savoir que le fer hémérique est inclus d'une part dans 2 chromoprotéines, essentiellement l'hémoglobine comprenant 65 % du fer total et la Myoglobine avec 4 % de ce fer et d'autre part dans des enzymes cellulaires (Peroxydase et catalase) et dans des transporteurs d'Électrons (Cytochrome et cytochrome oxydase). A côté de ce fer hémérique existe du fer non hémérique inclus dans des complexes protéiques dont la structure est voisine de celle des globulines plasmatiques. Le fer de réserve y est représenté par la Ferritine (15 % du fer total) alors que la sidérophylle représente la forme de transport et 0,1 % du fer total. Enfin les autres compartiments mal connus représentent 10 à 15 % du fer total.

Rappelons encore que l'absorption du fer n'est pas un phénomène passif et qu'elle se fait essentiellement au niveau duodénal. Le fer d'origine végétale semble plus assimilable

Centre de Recherche sur le Diabète et les Maladies de la Nutrition, 07600 Vals-les-Bains.

que le fer d'origine animale et qu'il n'y a aucune proportionnalité entre la dose ingérée et la dose absorbée. Les composés ferreux (valence II) sont plus assimilables que les composés ferriques (valence III) le suc gastrique pouvant jouer un rôle réducteur et solubilisant. Le fer plasmique total est lié à une  $\beta$  globuline la sidérophylle ou transferrine qui est normalement saturée au 1/3 de ses possibilités.

Rappelons enfin que l'homme a une sidéremie plus élevée que celle de la femme et qu'il existe à l'état physiologique un cycle nycthéral tant chez l'homme que chez la femme, cycle nycthéral dont il faut tenir le plus grand compte quant à la pratique des dosages.

Chez le diabétique ce cycle Nycthéral existe mais également avec une amplitude moins prononcée que chez le le sujet sain.

A partir de ces différentes données il nous a semblé intéressant d'étudier l'évolution de la sidéremie, de la capacité totale de fixation de la sidérophylle et du taux de saturation de la sidérophylle chez les diabétiques *non carencés* hospitalisés dans notre Service du centre Hospitalier de Vals-les-Bains.

### ÉTUDE DE L'INGESTION DE L'EAU DOMINIQUE

#### A) Protocole d'étude

91 sujets ont été particulièrement étudiés, 45 hommes et 46 femmes, 67 d'entre eux étaient insulino-dépendants, 34 hommes et 33 femmes, 24 d'entre eux étaient traités per os, 11 hommes et 13 femmes.

Pour ce qui concerne l'ancienneté du diabète, 40 avaient moins de 10 ans d'ancienneté de diabète, 34 de 10 à 20 ans et 17 avaient plus de 20 ans d'ancienneté de diabète.

Ces diabétiques effectuant un séjour de 3 semaines à l'Hôpital Diabétologique de Vals-les-Bains, 49 d'entre eux reçurent une dose d'Eau Dominique à raison de 50 g par jour en une seule prise, 18 d'entre eux reçurent 100 g toujours en une seule prise et enfin 24 ne reçurent pas de cure de Dominique afin de pouvoir juger des résultats à l'aide d'une population témoin.

Les dosages ont été effectués à l'arrivée des malades, au 10<sup>e</sup> et au 20<sup>e</sup> jour de leur cure tant pour ce qui concerne la sidéremie que pour le coefficient de saturation de la sidérophylle et pour la capacité totale de fixation.

TABLEAU I

T° 12<sup>h</sup> 13<sup>h</sup>  
Point cryoscopique - 0,04  
pH : au griffon : 5,6 1 heure après : 6,45  
Résistivité Électrique (en ohms/cm) : au griffon : 1800  
après 12 Heures : 1800  
Conductivité Électrique (en umohms/cm) : 555

CATHIONS		ANIONS	
	mg/l mEq/l		mg/l mEq/l
Calcium Ca <sup>++</sup>	89 4,44	Bicarbonate HCO <sub>3</sub>	956 10
Magnésium Mg <sup>++</sup>	21 1,72	Chlorures Cl <sup>-</sup>	5 0,14
Sodium Na <sup>+</sup>	34,02 1,48	Sulfates So <sub>4</sub> <sup>--</sup>	260 5,09
Potassium K <sup>+</sup>	9,38 0,24	Nitrate No <sub>3</sub> <sup>-</sup>	13,2 /
Amonium NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	2,2 0,11	Nitrite NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	0,08 0,02
Fer total 25 mg/l - Arsenic 0,31 mg/l			

#### B) L'eau Dominique

En 1602, un moine Dominicain, le Père THOMAS, Jacobin de Provence, atteint d'une fièvre quarte rebelle étant venu aux « Eaux de Vals », assis au bord d'un ruisseau dévoré par la soif et la fièvre, vit que d'un rocher une eau coulait rougeâtre. Il décida de se traiter avec cette eau que la Providence mettait à point à sa disposition. Il guérit et dédia alors la source à son Saint-Patron. La « Dominique » venait de naître. La lettre de « LE VIEUX » fixe cet événement au 8 août 1636. Il s'agit essentiellement d'une eau ferro-arsenicale dont la composition figure dans le tableau n° I mais comportant surtout 25 mg de fer par litre et 0,31 mg d'arsenic, association réputée pour être particulièrement assimilable. Les diabétiques traités recevaient donc 50 ou 100 g par jour de cette eau, soit donc respectivement 1,25 et 2,5 mg de fer par jour.

### LES RÉSULTATS

#### I. — Étude de l'évolution de la sidéremie

A) L'étude globale pratiquée sur l'ensemble de la population témoin montre qu'il n'y a pas de majoration significative de la sidéremie alors que l'on note un début de majoration significative avec une prise de 50 g de Dominique, amélioration franchement significative avec une dose de 100 g (tableau n° II). Cette première impression devient nettement plus précise dès que l'on sépare les groupes en fonction du sexe, la majoration obtenue chez les hommes étant plus nette que chez les femmes (tableau n° III et IV).

B) La traduction de ces premiers résultats en pourcentage de majoration par rapport à la sidéremie de base permet d'observer une cinétique de cette sidéremie (tableau n° V), alors que l'étude globale quel que soit le sexe met en évidence un effet plus net de la dose de 100 g par rapport à la dose de 50 g. L'étude fonction du sexe révèle qu'il existe un effet dose puisque chez l'homme la majoration est identique avec 50 ou 100 g de Dominique alors qu'il n'en est pas de même dans le cas de la femme qui a besoin d'une dose de Dominique de 100 g pour obtenir une majoration de 40 % de sa sidéremie de base alors qu'il suffit de 50 g chez l'homme pour obtenir le même résultat. Ce phénomène d'effet dose nous rappelle la notion physiologique à savoir qu'il n'y a aucune proportionnalité entre la dose ingérée et la dose réellement absorbée.

C) L'étude générale en fonction de l'ancienneté du diabète :

1) Il semble, sur la population générale, se révéler une plus grande sensibilité des sujets présentant un diabète de moins de 10 ans d'ancienneté puisque la majoration est presque identique avec 50 ou 100 g de Dominique alors que après 20 ans d'évolution l'amélioration obtenue avec 100 g de Dominique est approximativement le double du résultat obtenu avec 50 g de Dominique (tableau n° VI).

2) Cette première impression se confirme nettement et de façon statistiquement significative si l'on tient compte également du sexe. L'effet sexe est confirmé puisque chez l'homme les résultats obtenus avec 50 ou 100 g de Dominique sont ceux observés précédemment. Mais par contre, au fur et à mesure que le diabète est plus ancien, l'amélioration obtenue avec 50 g de Dominique devient plus faible rejoignant les résultats obtenus chez la femme (tableau n° VII et VIII). Chez cette dernière, même avec 100 g de Dominique l'amé-

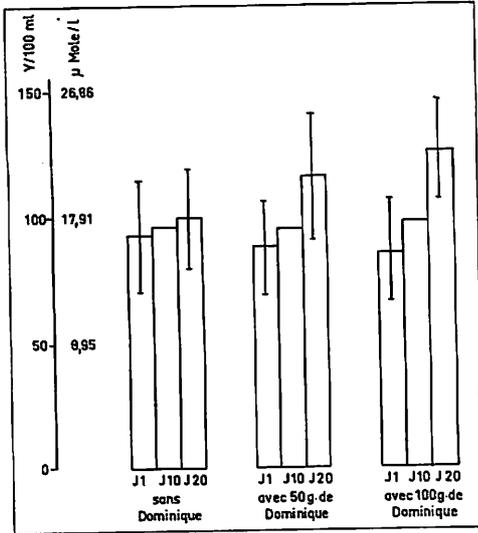


TABLEAU II

Etude de la sidérémie. Moyennes tous cas réunis.

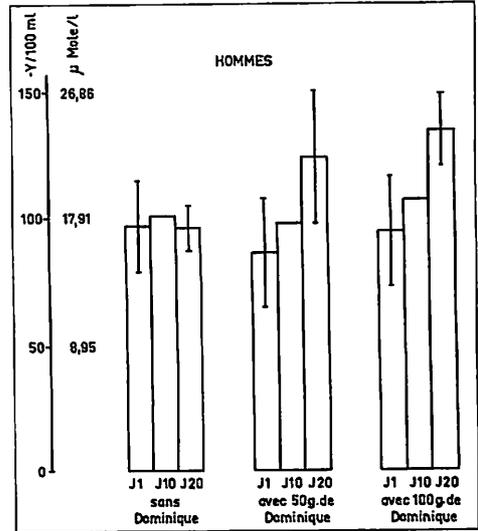


TABLEAU III

Etude de la sidérémie. Tous cas réunis en fonction du sexe.

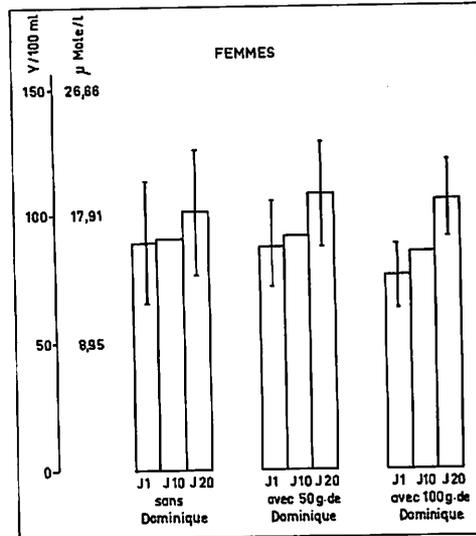
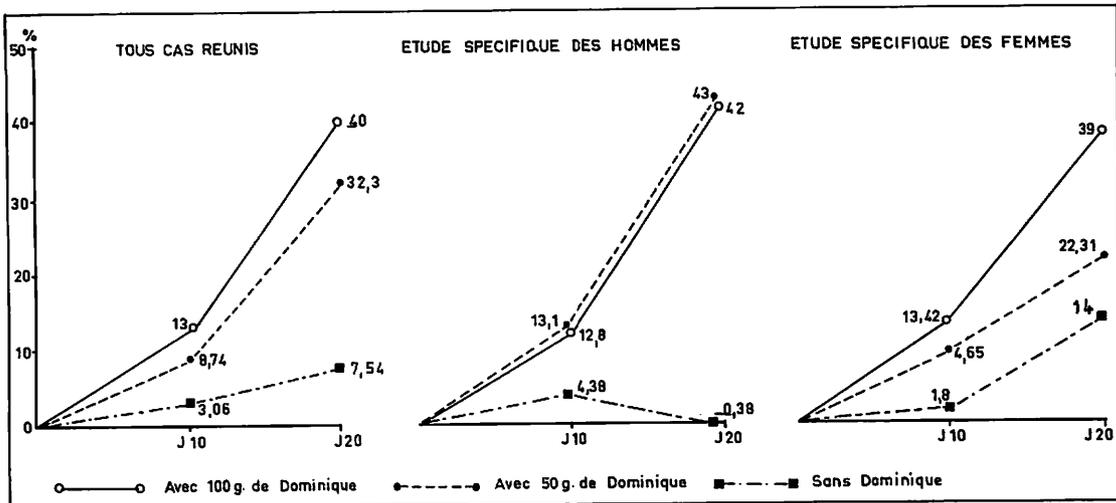


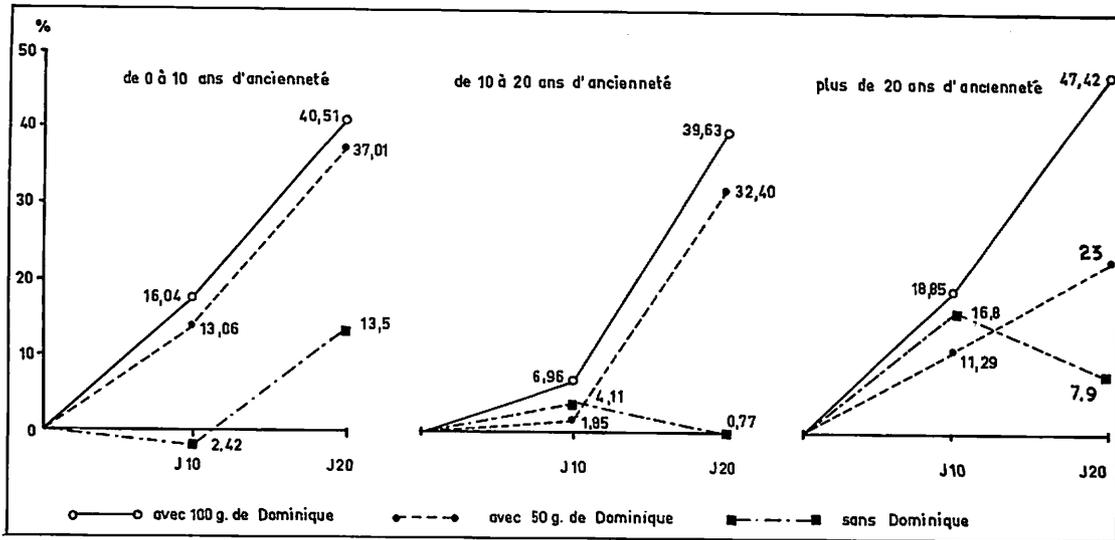
TABLEAU IV

Etude de la sidérémie. En tenant compte du sexe. Tous cas réunis.

TABLEAU V (ci-dessous)

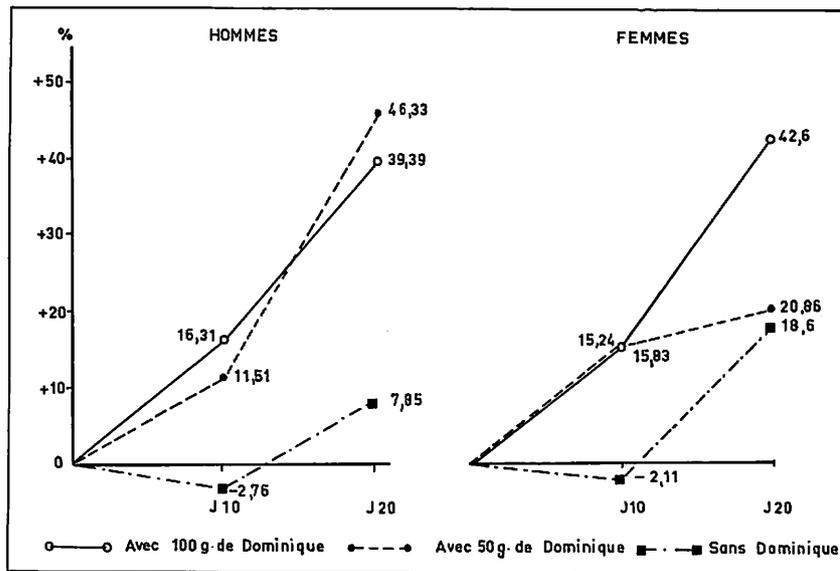
Etude de la sidérémie. Etude du pourcentage de majoration par rapport à la sidérémie de base.





TABEAU VI

Étude évolutive de la sidéremie en fonction de l'ancienneté du diabète (Sexes confondus). Pourcentage de Modifications par rapport à la sidéremie de Base.



TABEAU VII

Étude évolutive du pourcentage de modifications de la sidéremie en fonction de l'ancienneté du diabète, sexes non confondus. de 0 à 10 ans d'ancienneté.

lioration reste faible et voisine du résultat obtenu avec 50 g de Dominique.

3) L'étude de l'évolution de la sidéremie en fonction du traitement antidiabétique et du sexe confirme également que parmi ces sujets traités à l'insuline, l'effet dose existe avec

résultat identique chez l'homme avec 50 ou 100 g de Dominique alors que chez la femme traitée à l'insuline le résultat avec 50 g reste toujours inférieur à ce qu'il est avec 100 g (tableau n° IX).

Par contre le résultat obtenu chez les sujets traités per os,

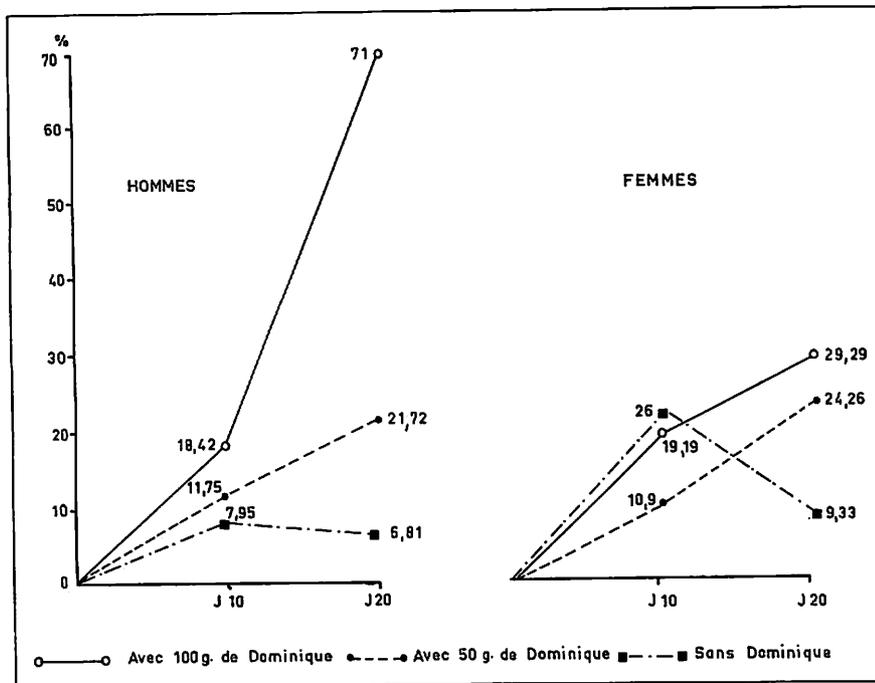


TABLEAU VIII

*Étude évolutive du pourcentage de modifications de la sidéremie en fonction de l'ancienneté du diabète, sexes non confondus. Plus de 20 ans d'ancienneté.*

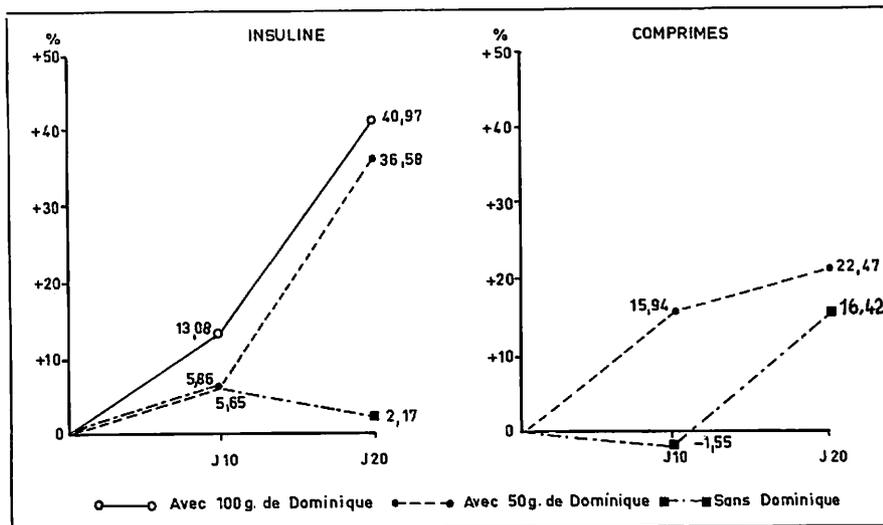


TABLEAU IX

*Évolution du pourcentage de modifications de la sidéremie en fonction du traitement antidiabétique.*

donne un résultat nettement inférieur puisque alors qu'avec 50 g de Dominique l'homme insulino-dépendant voyait sa sidérémie majorée de 50 %, cette majoration n'est plus que de 36 % lorsqu'il s'agit d'un non insulino-dépendant.

De même pour la femme, l'amélioration qui sous insuline était de 26 % avec 50 g de Dominique chute à 18 % chez la non insulino-dépendante.

Il semble donc exister une moindre sensibilité au traitement du sujet traité per os par rapport à l'insulino-dépendant.

## II. — L'étude de la capacité totale de fixation

montre qu'il n'existe aucune modification ni en fonction du traitement, ni en fonction du sexe.

## III. — Il est donc logique d'envisager une modification du taux de saturation de la sidérophylle

A) L'évolution de l'étude tous cas réunis confirme ce que nous avons observé dans l'étude de la sidérémie à savoir une majoration de plus en plus significative fonction de la dose ingérée.

De même l'effet dose est également noté avec chez l'homme un résultat presque identique quelle que soit la dose ingérée alors que chez la femme le résultat est moindre avec 50 g qu'avec 100 g.

B) L'étude fonction de l'ancienneté de diabète montre que le taux de saturation de la sidérophylle est supérieur en fin de séjour pour les sujets traités avec 50 g de Dominique alors que pour les femmes le résultat est inversé. Ceci pour la tranche de 0 à 10 ans d'ancienneté de diabète.

Ce type de résultat est observé également dans la tranche de 10 à 20 ans d'ancienneté de diabète tant pour l'homme que pour la femme.

C) L'étude en fonction du traitement du diabète confirme que chez l'homme la majoration avec 50 g est double chez les sujets insulino-dépendants que chez les non insulino-dépendants.

Alors que chez la femme la nécessité d'une dose double de Dominique semble nécessaire et même avec 50 g, les femmes insulino-dépendantes ont une majoration double des non insulino-dépendants.

## DISCUSSION

Pour obtenir une majoration de la sidérémie d'un diabétique, le sexe est donc primordial puisque les hommes nécessitent en général une dose moitié moindre que les femmes pour un résultat identique.

En plus du sexe, le type de diabète joue un rôle de même que l'ancienneté du diabète. En effet les insulino-dépendants réagissent en général beaucoup mieux au traitement que les non insulino-dépendants et au fur et à mesure que le diabète est plus ancien, la sensibilité de l'organisme et de la cellule intestinale chargée d'absorber activement le fer semble s'émousser. Les sujets ayant plus de 20 ans d'ancienneté de diabète réagissent en effet nettement moins bien que les sujets ayant un diabète relativement récent.

La capacité totale de fixation n'est pratiquement pas modifiée mais par contre le coefficient de saturation de la sidérophylle subit également des modifications avec saturation plus importante pour une dose faible de Dominique que pour une dose forte tout au moins chez les hommes alors que le

résultat est inversé chez la femme. L'ancienneté du diabète joue également un rôle de même que le traitement antidiabétique puisque les insulino-dépendants ont un score meilleur que les non insulino-dépendants.

Le problème principal reste malgré tout l'explication d'une majoration importante de la sidérémie compte tenu de la très faible dose de fer ingérée qui, rappelons-le, est de moins de 2,5 mg par jour en une seule prise, dose presque homéopathique par rapport aux posologies habituellement utilisées en thérapeutique martiale. La seule explication plausible consiste dans le fait que l'eau Dominique, par l'équilibre ionique qui la caractérise, doit avoir un rôle permissif sur l'absorption intestinale du Fer alimentaire, sans doute par un effet de membrane.

## CONCLUSION

La Cure de Dominique étudiée chez des diabétiques hospitalisés à l'Hôpital de Vals-les-Bains confirme son efficacité dans la majoration de la sidérémie aux environs de 40 % en l'espace de 3 semaines pour une dose d'eau ingérée voisine de 100 g. Le rôle du sexe, de l'ancienneté et du type de diabète influent nettement sur les résultats.

L'effet observé est sans doute secondaire à un rôle permissif de l'Eau Dominique sur la membrane cellulaire intestinale apte à assimiler le Fer.

## BIBLIOGRAPHIE

- ARON E. — L'hyperinsulinémie des cirrhotiques. *Med. Intern.*, 1972, 7, n° 8, 9, 549-560.
- BASTENIE P.A. — Diabète et maladies autoimmunitaires. *Diabète et Métabolisme*, 1975, 1, 1, 3-6 (Réf. 31).
- BAUCH K. — Zur hepatopathie beim diabetes Mellitus (hepatopathie dans le diabète sucré). *Dtsch. Gesamth. Wes.*, (Dtsch.), 1976, 31, n° 52, 2412-2417.
- BLACKQELL S.W. — Intravascular hemolysis complicating treated non ketotic hyperglycaemic diabetic coma. *Postgraduate med. J.*, 1973, 49, 656-657.
- BRUNNING R.D. — Fragmentation haemolysis in patients with severe diabetic angiopathy. *Br. J. Haemathol.*, 34, (2), 1976 oct., 283-289.
- CANZONI A.M. — Plasma iron transport. Absence of an uniform systeme (Chez les rats normaux et diabétiques). *Blut. Dtsch.*, 1972, 24, n° 5, 269-273 (13 réf.).
- CREUTZELDT W. — Liver disease, insulin antagonism and diabetes mellitus. *Horm. Metab. Res.*, 1974, suppl. 4, 135-142.
- DYMACK I.W. — Haemochromatosis and diabetes. *Postgrad. Med.*, 1971, 5, suppl. 79-83, (63 réf.).
- FIET J., DUBOIS G., TABUTEAU F., DREUX C., PASSA P. — Nycthemeral variations of blood iron (letter). *Nouv. Presse Med.*, 1977, 6, (7), 561.
- FIET J., PASSA P., DUBOIS G., TABUTEAU F., DREUX C. — Study of the reference values and nyctohemeral cycle of serum iron. Marked variations in the same individual of serum iron levels may be due into a circadian rhythm. We determined the reference values of serum iron in a population of blood donors who had no blood disease. The very wide reference interval found (0.47 to 1.75 mg/l in man and 0.36 Much higher figures. On the other hand, the total fixation capacity varies little over 24 hours. In night workers, one may note a displacement of the cycle with a maximum towards 8 p.m. a minimum at 8 a.m. In diabetics, the circadian rhythm exists but with a lower amplitude than in healthy subjects. In a few cases a hemochromatosis, one may note

- disappearance of the cycle. *Ann. Biol. Clin.* (Paris), 1977, 35, (4), 305-313.
- GABOVICH R.D., MIKHALIUK I.A. — Iron, copper, molybdenum and other trace element metabolism in experimental diabetes mellitus. *Vopr. Pitan.*, 1977, 6, 25-29.
- GERBAL J.L. — Cirrhose alcoolique et diabète. Remarques sur les troubles du métabolisme glucidique lors des Cirrhoses éthyliques (à l'exclusion de l'hémochromatose). *Méd. Interne fr.*, 1977, 12, n° 11, 553-565.
- GUILLON J. — Diabetes mellitus secondary to liver diseases. A review. *Diabète et métabolisme*, 1975, 1, (3), 191-199, (58 réf.).
- HALIM D., KHALIFA K., AWADALAH R., EL-DESSOUKEY E.A., HAFEZ T., EL-HAWARY Z. — Serum mineral changes in alloxan diabetes before and after treatment with some hypoglycemic drugs. *Z. Ernährungs-wiss.*, 1977, 16, (1), 39-43.
- HALIM D., KHALIFA K., AWADALLAH R., EL-HAWARY Z., EL-DESSOUKY E.A. — Serum mineral changes in dithi-zone-induced diabetes before and after insulin treatment. *Z. Ernährungs-wiss.*, 1977, 16, (1), 22-26.
- MALACARNE P., CASTALDI G., BERTUSI M., ZAVAGLI È. — Tolbutamide-induced hemolytic anemia. *Diabetes*, 1977, 26, (2), 156-158.
- MASSI-BENEDETTI F. — Blood glucose and plasma insulin and glucagon response during intravenous glucose tolerance test in newborn infants affected by erythroblastosis foetalis. *Acta paediatr. scand.*, (Suède), 1975, 64, no 1, 113-118.
- MINCU I., CHEHA D. — Diabetes mellitus and the blood. I. Physiopathology of the erythrocytes in diabetes mellitus. *Rev. Méd. Interne*, 1977, 29 (4), 289-296.
- PLAUCHU M. — Contribution à l'étude des rapports entre cirrhose éthylique et diabète. *Lyon Méd.*, 1974, 231, n° 3, 217-224 (13 réf.).
- RATZMANN K.P. — Pathogenesis of hepatogenic diabetes mellitus. *Dtsch. Z. Verdau. Stoffwech-selkr.*, 1972, 32, 361-370 (87 réf.).
- SADDI R., HAMON B., FEINGOLD J., ESCHWEGE E. FAGARD R. — Is hemochromatosis diabetes promoted by diabetic heredity? *J. Annuel. Diabetol. Hôtel-Dieu*, 1978, 17-31.
- SADDI R. — Idiopathic hemochromatosis and diabetes mellitus. *Clin. Genet.*, 1974, 5, 242-247.
- SAIF M. — Serum proteins and transferrin levels in diabetic patients. *J. Egypt Med. Ass.*, 1976, 59, 5-6, 491-497.
- SCHERER P. — La glycorégulation dans l'hémochromatose idiopathique. A propos de 22 évaluations. Châlon-sur-Saône. 1977, 1-117, Thèse. Soc. Méd. Dijon.
- SIMON M. — Le diabète de l'hémochromatose idiopathique sans les dosages hormonaux. *Rev. Méd.*, 1977, 18, 18, 835-844 (41 réf.).
- SIMON M., ALEXANDRE J.L., FAUCHET R., GENETET N., SCORDIA C., JOLLANT M., HESPEL J.P., BOUREL M. — Diabetes of idiopathic hemochromatosis is not promoted (except by chance) by diabetic heredity. *J. Annuel. Diabetol. Hotel Dieu*, 1978, 33-43.
- SONITVO O.W., HERNAWAN, WAHIDIYAT I. — Diabetes mellitus due to secondary hemochromatosis in a child with thalassemia major. *Paediatr Indones*, 1977, 17, (7-8), 246-254.
- TERRASSE J. — Diabète et cirrhoses alcooliques. *Rev. Fr. Gastro. Entérol.*, 1976, 113, 35-38 (35 réf.).
- VIANA M.B., CARVALHO R.I. — Thiamine-responsive megaloblastic anemia, sensorineural deafness, and diabetes mellitus: A new syndrome? *J. Pediatr*, 1978, 93 (2), 235-238.
- VERLORHEN H.J. — Leberzvirhose und diabetes mellitus (cirrhose du foie et diabète). *Z. Ges. Innere, med. Dtsch.*, 1977, 32, n° 1, 34-37 (42 réf.).
- WALTERS G.O. — Iron absorption in normal subjects and patients with idiopathic haemochromatosis: relationship with serum ferritin concentration. *GUT*, 1975, 16 (3), 188-192.

- WHEELER T.E., NELSEN V.M., BEIDLEMAN B., DOWLING K. — Alc hemoglobin in patients with diabetes mellitus and sickle cell trait. *J. Fla Med Assoc*, 1977, 64, (11), 757-761.

## INTRODUCTION

A. DEBIDOUR

Il y a quelques mois, lorsque fut organisée la séance solennelle de la Société Française d'Hydrologie, à l'occasion des Journées Nationales du Thermalisme, le P<sup>r</sup> DUCHÊNE-MARULLAZ et mon ami le Président J. DE LA TOUR me demandèrent de venir exposer ici les différentes recherches entreprises depuis 1972 sur les effets cyto-immunologiques d'une cure thermale en l'occurrence celle du Mont-Dore sur la muqueuse respiratoire. Je tiens à les en remercier. Encore que ces travaux aient déjà fait l'objet de communications ou d'exposés dans d'autres Sociétés scientifiques, notre Société d'Hydrologie a aujourd'hui la chance et le privilège que les deux principaux auteurs de ces recherches, le D<sup>r</sup> CHEVANNE et le P<sup>r</sup> HANNOUN, soient présents et aient bien voulu accepter de venir eux-mêmes les exposer, ce malgré leurs multiples occupations. Je leur en suis personnellement très reconnaissant.

C'est donc une simple introduction que j'ai tenu à faire en ces lieux dans cette réunion qui, outre mes collègues médecins des stations thermales, a rassemblé un large éventail de personnalités du thermalisme sous ses multiples aspects aussi bien que des représentants des Pouvoirs Publics, du monde politique et de la Presse.

Comme je l'ai promis mon propos sera bref, mais je pense qu'il a une certaine valeur instructive pour ceux d'entre vous mes chers Collègues qui souhaitent pouvoir apporter à la crénothérapie plus de crédibilité en la faisant reposer sur des bases scientifiques solides, indispensables de nos jours, et finir par trouver une audience plus attentive aussi bien de la part de nos Maîtres actuels de la Médecine que de celle des responsables des Pouvoirs Publics qui ont charge de son enseignement comme de son mode d'exercice.

Ces recherches ont une histoire qui mérite d'être connue. Depuis des années, je devrais dire des décennies, notre longue expérience prolongeant celle d'un Père grand clinicien, nous avait amené à constater chaque année que le plus grand nombre de nos patients nous disaient avoir échappé après leur cure aux infections saisonnières aiguës, virales ou microbiennes, même en milieu épidémique. En fait, nous savions bien qu'il s'agissait là plus que d'une simple coïncidence, et si nos statistiques en témoignaient, malheureusement leur fiabilité était mise en doute, car nous n'arrivions pas à apporter la démonstration scientifique du mécanisme du mode d'action des soins que nous prescrivions.

Dès 1965 mon ami CHEVANNE et moi-même avons soumis à une personnalité universitaire éminente responsable du Thermalisme dans une grande Faculté de Province un protocole de recherche sur l'action de la cure thermale sur la muqueuse nasale et plus particulièrement la fonction ciliaire... Ce projet resta hélas dans l'oubli, ce n'est qu'en 1972 qu'il nous fut possible de le réaliser et, ce je tiens à le souligner, grâce à l'aide financière généreuse que voulu bien m'apporter un de mes très anciens patients.

A quelque chose, malheur est bon, si, sur le plan moral ce retard nous apporta quelques préjudices il nous faut admettre qu'il eu pour conséquence heureuse de nous permettre de pouvoir bénéficier de connaissances nouvelles acquises entre temps sur le plan cyto-immunologique, et aussi de moyens techniques de recherche bien supérieurs à ceux dont nous aurions pu disposer... C'est un travail de longue haleine, et ce n'est pas mon ami CHEVANCE à la patience duquel je tiens à rendre ici hommage, qui me contredira. Les recherches se poursuivent et nous pouvons compter sur l'aide de l'Association pour le Soutien et le Développement de la Recherche Thermale (A.S.D.R.T.) à Clermont-Ferrand qu'anime M. le Pr DUCHÊNE-MARULLAZ que je tiens à remercier.

Nous avons donc franchi une étape importante puisqu'aujourd'hui grâce à nos amis fundamentalistes la preuve a été apportée que la crénothérapie était plus qu'une simple thérapeutique d'appoint et que ses effets n'étaient pas uniquement placébos comme hélas on aurait en 2 ans à le dire encore trop fréquemment.

Fort de cette expérience nous pensons qu'aujourd'hui la recherche doit être le principal pour ne pas dire le seul moyen de donner à la crénothérapie la juste place qu'elle mérite.

C'est une thérapeutique sérieuse, complexe dont la prescription est loin d'être aussi simple que certains voudraient le croire, et pour reprendre ce propos remarquable que m'écrivait ces jours derniers un de mes éminents confrères, la crénothérapie cache sous l'enveloppe quelque peu « mélodramatique » de la cure thermale un mécanisme intime d'une finesse inouïe qui mérite qu'on l'étudie avec patience et persévérance sans se décourager, ces travaux en sont la preuve.

Les médecins thermaux ont la chance d'avoir un magnifique champ d'exploration et un poste d'observation vraiment unique... Faisons tous le vœu qu'ils puissent trouver autour d'eux aide morale et matérielle pour pouvoir réaliser leurs recherches. Ils rendront ainsi un grand service au thermalisme en général et surtout aux malades qui y recourent.

---

#### MÉTHODE D'APPRÉCIATION QUANTITATIVE DE L'IMMUNOSTIMULATION DES VOIES AÉRIENNES SUPÉRIEURES PAR LA CURE DU MONT DORE

L.G. CHEVANCE, M. LESOURD

avec la collaboration de A. DEBIDOUR et Y. AURIACOMBE

Lorsqu'on désire apprécier la quantité et le type des immunoglobulines présentes au niveau d'une muqueuse, on s'adresse généralement à des dosages immunologiques effectués dans le mucus qui recouvre les muqueuses et singulièrement les muqueuses respiratoires. La critique de ces méthodes a été effectuée de façon fort pertinente par Monsieur VOISIN, il y a plusieurs années déjà, et ce n'est pas ici le lieu de détailler ces critiques. C'est parce que chez l'animal de laboratoire (lapin) nous nous sommes heurtés à ce problème, que nous avons tenté de le résoudre, en étudiant non plus le mucus mais les cellules élaboratrices des IgA dont on sait que, sous forme d'IgA sécrétées, elles constituent environ 80 % de la quantité totale des immunoglobulines présentes dans le mucus.

La technique consiste à comparer statistiquement le nombre de cellules lymphoplasmocytaires de la muqueuse nasale marquées par une fraction Fab de sérum anti IgA sécrétoire de lapin purifiée par immunoadsorption. Ceci dans trois conditions différentes :

- 1) chez des animaux élevés en atmosphère stérile ;
- 2) chez des animaux de même âge, élevés en animalerie sans précautions ni traitement d'aucune sorte ;
- 3) chez des animaux ayant été soumis à une cure thermale au Mont-Dore, dans les conditions aussi proches que possible de celles que connaissent les curistes.

En effet, nous avons noté, lors d'études précédentes, que l'action la plus remarquable de cette cure était une augmentation de la quantité de cellules d'aspect plasmocytaire, qui sont toujours situées dans la sous muqueuse juste au dessous de la basale.

La fraction Fab anti-S IgA copulée à la peroxydase que nous avons utilisée après l'avoir préparée suivant les techniques indiquées par AVRAMEAS et TERNYNCK, nous a toujours fourni un marquage extrêmement précis et spécifique, puisqu'il n'a intéressé que des cellules lymphoplasmocytaires — à tous les stades de leur développement — les cellules furent comptées par deux expérimentateurs, indépendamment l'un de l'autre, en microscopie optique sous un grossissement de 500 diamètres. En outre, on étudia des cellules marquées en microscopie électronique, afin de déterminer plus exactement, sinon la réalité, au moins les localisations précises de ces immunoglobulines intracellulaires. Sur 200 à 300 champs pour chaque animal étudié, les résultats statistiques furent les suivants :

- 1) Chez les animaux élevés stérilement, la muqueuse nasale ne possède aucun plasmocyte au niveau du chorion (de l'ordre de 1 pour 100 champs). Ceci au moins pour des animaux âgés de 6 mois à un an. C'est un fait qui avait été étudié au niveau de l'intestin, mais non (au moins à notre connaissance) au niveau de la muqueuse nasale ;
- 2) le deuxième groupe — celui des animaux normaux non stimulés — présente une moyenne de 0,5 à 0,7 plasmocytes marqués par champ ;
- 3) les animaux ayant effectué la cure, offrent à étudier des chiffres qui sont variables en fonction du laps de temps qui sépare la fin de la cure, du prélèvement de la muqueuse.

De 10 jours à 30 jours après la cure, on trouve les chiffres les plus élevés de 10 à 12 plasmocytes par champ.

Ce chiffre diminue progressivement mais néanmoins 70 jours après la cure on trouve encore 3 à 5 plasmocytes par champ, et ce chiffre soumis au test de Student, comparativement aux témoins du 2<sup>ème</sup> groupe, s'est révélé comme hautement significatif au plan de la statistique.

En utilisant la microscopie électronique de transmission, on peut suivre la cinétique de la formation des anticorps, lors de la transformation lymphoplasmocytaire. Notons que, même chez des lymphocytes à peu près dépourvus d'ergastoplasme, on peut constater une élaboration des immunoglobulines dans l'espace périnucléaire dilaté.

Aussi bien la multiplication du nombre des cellules élaboratrices d'IgA que cette cinétique de multiplication témoignent de la réalité d'une immunostimulation singulièrement efficace des structures lymphoïdes de la muqueuse nasale après la cure au Mont-Dore.

Ce fait constitue la démonstration d'un des mécanismes, sinon le seul, de l'action de ces eaux thermales.

La méthode statistique que nous venons de décrire permettra une comparaison précise, non seulement entre différents types d'eaux thermales utilisées par la voie aérienne, mais également entre l'action de ces dernières et celles des différents immunostimulants hydrosolubles, dont le nombre se multipliera certainement dans les années à venir et qui peuvent être utilisés localement.

[Ce travail a bénéficié de l'appui financier de l'A.S.D.R.T. (Clermont-Ferrand)]

---

### MODIFICATION DE L'ACTIVITÉ DES CELLULES IMMUNOCOMPÉTENTES DE LA MUQUEUSE NASALE APRÈS CURE THERMALE AU MONT DORE

L.G. CHEVANCE

*Institut Pasteur, Paris*

*Avec la collaboration*

*de Monsieur Morleval, C.E.N. Grenoble*

La première des questions que nous nous sommes posées à propos de la multiplication considérable du nombre des cellules lympho-plasmocytaires qui élaborent des IgA sécrétaires, fut de savoir si la sécrétion de chaque cellule, qu'elle soit stimulée ou non, était d'importance comparable.

Pour répondre à cette question, nous avons mis au point en collaboration avec le laboratoire de Monsieur MORLEVAL (DMGSEM) du C.E.N. de Grenoble, une technique permettant la comparaison dans des conditions statistiques très précises, des surfaces marquées par la fraction Fab anti IgA sécrétaire copulée à la peroxydase, d'une part, au niveau des plasmocytes provenant de muqueuse n'ayant subi aucune stimulation, d'autre part, au niveau de muqueuses provenant d'animaux ayant effectué une cure au Mont-Dore.

Très schématiquement, la méthode consiste à effectuer deux tirages de chaque photo, l'une sur fond blanc, l'autre sur fond noir. On rapporte la surface noire (représentative des sécrétions sur la photo à fond blanc) au reste de la cellule noyau exclu, mesuré sur la photo en fond noir.

Il va sans dire que toutes les photographies ont été effectuées strictement au même grossissement. L'analyse est effectuée par un analyseur d'image Quantimet 720 (Cambridge inst. Ltd) les mesures étant effectuées sous éclairage épiscopique.

Nous avons ainsi pu étudier quatre vingt cellules plasmocytaires dont nous nous sommes assurés qu'elles étaient différentes, et les résultats des mesures de surface furent analysées par le test de Mann et Whitney.

Ce dernier a révélé que la différence trouvée entre les deux populations cellulaires était significative pour un risque  $p < 0,001$ .

Or, cette différence est très faible, puisqu'elle n'est que de 10 % seulement au profit de la masse des immunoglobulines situées dans les sacs ergastoplasmiques des cellules non stimulées. Ce résultat serait sans ambiguïté, si le nombre des cellules en cause était sensiblement le même et ce test nouveau aurait certainement plus d'intérêt. Ici, les plasmocytes IgA sécrétaires sont multipliés par un facteur 10 on l'a vu

précédemment et ce test peut donc s'interpréter, soit comme l'expression au niveau de chaque cellule d'une production diminuée ou, au contraire, d'une excrétion augmentée. Étant donné les résultats de l'étude des anticorps circulants, dont nous entretiendra Monsieur HANNOUN, je pense que cette dernière interprétation est la plus probable.

Un dernier aspect de ces modifications des potentialités cellulaires, à la suite de la cure de nos animaux au Mont-Dore, est constitué par la possibilité d'obtenir des marquages cellulaires spécifiques vis-à-vis d'un antigène administré par voie nasale.

En effet, si l'on administre 9 mg de peroxydase par voie nasale chez un animal de laboratoire normal (7 mg en une semaine et 8 jours plus tard 2 mg à titre de rappel) et qu'on étudie sa muqueuse pour rechercher les plasmocytes qui sécrètent des immunoglobulines anti peroxydase on n'en constate pas.

Par contre, si l'on effectue la stimulation spécifique décrite plus haut chez un animal ayant effectué la cure dans les 2 mois précédents, on constate toujours un marquage spécifique, c'est-à-dire un certain nombre de plasmocytes marqués par la peroxydase.

Leur nombre, par rapport aux plasmocytes non marqués, est de 10 à 15 % ce qui est considérable.

On retrouve également des anticorps anti peroxydase au niveau du sérum de ces animaux.

Cette double constatation explique qu'une muqueuse nasale préparée par la cure au Mont-Dore est capable d'élaborer et en très grande quantité des immunoglobulines spécifiques contre un nouvel antigène (car ces lapins ayant effectué la cure n'ont jamais été en contact avec de la peroxydase) en l'absence de stimulation spécifique par cette enzyme aucun de leurs plasmocytes n'est marqué.

Ces faits confirment l'action de la cure au plan cellulaire et démontrent le caractère fonctionnel des sécrétions élaborées. En outre, et c'est un point qui nous paraît très important, cette étude tend à prouver que la cure fait apparaître une masse considérable d'immunoglobulines sans fonction anticorps au moment de leur élaboration intra-cellulaire, ces immunoglobulines se « spécifiant » en quelque sorte « à la demande » sous l'influence des allergènes qui les stimulent après la cure. Or, l'existence de ces immunoglobulines sans fonction anticorps est controversée et c'est un des problèmes d'immunologie cellulaire, les plus importants qui se posent actuellement.

Le modèle expérimental que nous offre l'étude des animaux après traitement par la cure du Mont-Dore est capable d'apporter une contribution essentielle à la solution de ce problème et c'est sur cette notion que je voudrais terminer : l'étude de l'action de la cure au niveau des voies aériennes supérieures peut ainsi aboutir, non pas seulement à une recherche appliquée, qu'on pourrait considérer avec quelque condescendance, mais bien à envisager une étude d'immunologie moléculaire d'ordre fondamental.

[Ce travail a bénéficié de l'appui financier de l'A.S.D.R.T. (Clermont-Ferrand)]

## OTITE SÉREUSE DE L'ENFANT

### Résultats de la cure sulfurée de Cauterets

R. FLURIN, F. PAIN

L'otite séreuse de l'enfant représente une pathologie en accroissement. Son traitement demeure difficile et son pronostic incertain.

Il s'agit d'un épanchement séreux plus ou moins épais dans la caisse du tympan qui, ne trouvant plus son drainage naturel par la trompe d'Eustache, tend à s'installer et provoque une surdité de transmission durable ; cette affection constitue à l'heure actuelle, une des causes les plus fréquentes de surdité de l'enfant. La mise en place d'un drain aérateur transtympanique permet l'évacuation du liquide et rétablit l'aération permanente nécessaire au bon fonctionnement de la caisse du tympan. Ce drain résout le problème de l'aération tant qu'il est en place ; il n'empêche pas les rechutes après son élimination ; il ne traite pas les causes qui sont à l'origine de la reproduction du liquide. C'est à celle-ci que s'adresse la crénothérapie sulfurée. Les causes sont de 3 ordres :

- une cause locale, le dysfonctionnement tubaire,
- une cause régionale, l'infection rhinopharyngée et sinusienne,
- une cause générale, le terrain favorable à la récurrence de l'infection et à la persistance des phénomènes inflammatoires.

La crénothérapie sulfurée, lorsqu'elle est pratiquée dans une station spécialisée en O.R.L. et équipée en conséquence, agit à ces trois niveaux :

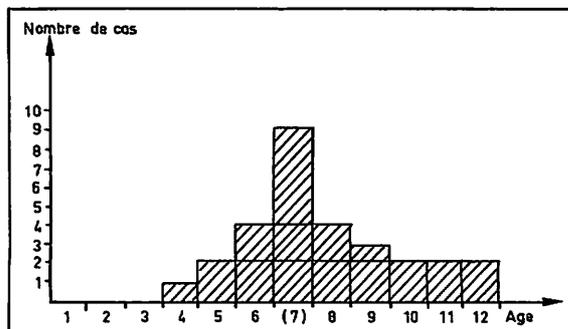
- par l'insufflation tubotympanique de gaz thermaux,
- par les pratiques de humages et d'aérosols,
- par les traitements généraux d'imprégnation sulfurée.

Le présent travail étudie un groupe de 30 enfants ayant accompli une série de 3 cures consécutives en 1976, 1977 et 1978.

L'âge des curistes en début de traitement (Tableau I) va de 4 à 12 ans avec une nette prédominance à l'âge de 7 ans ; c'est-à-dire de la période d'acquisition du langage à celle de l'apprentissage de la lecture ; le maximum de fréquence se situe à la fin du cours préparatoire.

Avant 4 ans, c'est la période d'élection des otites aiguës bruyantes, supprimées ou non, retrouvées une fois sur deux dans les antécédents des otites séreuses à tympan fermé.

TABLEAU I. — Age des curistes (en début de traitement).



A partir de 10 ans, les lésions sont moins souvent réversibles ; l'évolution se fait plus souvent vers l'otite adhésive.

La pathologie associée à l'otite séreuse (tableau II) fait ressortir, outre la fréquence des antécédents, d'otite aiguë la coexistence de sinusite confirmée dans un cas sur quatre, et de manifestations allergiques diverses trois fois sur quatre. Ceci souligne que l'otite séreuse chronique est l'expression locale d'une maladie de la muqueuse respiratoire.

TABLEAU II  
Pathologie associée

Antécédents d'otite purulente	50 %
Sinusite confirmée	25 %
Allergie confirmée	75 %

L'analyse des traitements antérieurs à la cure (Tableau III) montre que l'infection chronique ou récidivante du pharynx a été traitée chirurgicalement par adénoïdectomie dans la totalité ou presque des cas, par amygdalectomie deux fois sur cinq, beaucoup plus rarement par bétathérapie (1 fois sur 10).

L'otite séreuse elle-même a été traitée par un drain aérateur transtympanique une fois sur deux.

TABLEAU III  
Traitements antérieurs à la cure

Adénoïdectomie	98 %
Amygdalectomie	40 %
Drain transtympanique	45 %
Bétathérapie	10 %

Le traitement thermal (Tableau IV) comporte chez tous ces enfants la pratique d'insufflation tubaires de gaz thermaux, ainsi que des séances quotidiennes de humages et d'aérosols. Ces traitements sont complétés trois fois sur quatre par la prise de bains et de boisson d'eau thermale sulfurée et, une fois sur deux, par des irrigations nasales.

TABLEAU IV  
Pratiques thermales

Insufflations tubaires	100 %
Humages	100 %
Aérosols	100 %
Balnéothérapie	75 %
Boisson	75 %
Irrigation nasale	45 %

L'évaluation des résultats (Tableau V) fait appel au critère le plus aisément quantifiable, celui de la comparaison des courbes auditives par voie aérienne en début et en fin de traitement sur les trois fréquences conversationnelles principales : 500, 1 000 et 2 000. Seules les variations supérieures à 10 Db sont retenues. Tous les sujets avaient une hypoacousie supérieure à 20 Db avant le traitement.

TABLEAU V  
Critères de quantification

Audition évaluée sur moyenne des trois fréquences 500 — 1 000 — 2 000
1) Audition normale : Déficit auditif < 10 Db en fin de traitement
2) Audition améliorée : Gain auditif > 10 Db en fin de traitement mais persistance d'un déficit auditif > 10 Db
3) Audition stationnaire : Absence de gain auditif > 10 Db en fin de traitement
N.B. : Tous les sujets avaient un déficit > 20 Db avant traitement

Les cas observés se répartissent en trois groupes ainsi définis :

- 1) — *Audition normalisée en fin de traitement* :  
lorsque le déficit auditif résiduel, au terme des 3 cures est inférieur à 10 Db sur la moyenne des 3 fréquences étudiées,
- 2) — *Audition améliorée en fin de traitement* :  
quand le déficit résiduel est supérieur à 10 Db au terme des 3 cures, malgré un gain auditif compris entre 10 et 30 Db,
- 3) — *Audition stationnaire en fin de traitement* :  
lorsqu'il n'existe pas de gain auditif égal ou supérieur à 10 Db, du moins sur l'une des 2 oreilles.

Les résultats appréciés d'après ces critères (Tableau VI) se résument ainsi :

- 1) — 45 % des enfants récupèrent une audition normale au terme de la troisième cure,

TABLEAU VI  
Résultats (après 3 cures)

Audition normale (1) .....	45 %
dont :	
Gain auditif < 20 Dn	25 %
Gain auditif > 20 Db	20 %
Audition améliorée (2) .....	35 %
dont :	
Gain auditif < 20 Db	25 %
Gain auditif > 20 Db	10 %
Audition stationnaire (3) .....	20 %

- 2) — 35 % obtiennent une amélioration de 10 à 30 Db en fin de traitement, sans récupération totale de l'audition,
- 3) — 20 % des enfants gardent un déficit auditif stationnaire de l'une des 2 oreilles.

S'agit-il d'échec pour cette 3<sup>ème</sup> catégorie ? Nous ne le pensons pas pour les raisons suivantes :

- il s'agit d'otites séreuses chroniques relativement anciennes lors du début du traitement thermal, chez des enfants ayant tous fait l'objet d'un drainage transtympanique à une ou plusieurs reprises (Tableau VII),

TABLEAU VII  
Drain transtympanique (en fonction des résultats de cure)  
Cauterets 1968

OTITE SÉREUSE ENFANT	AUDITION NORMALISÉE	AUDITION AMÉLIORÉE	AUDITION STATIONNAIRE
Drain aérateur	40 %	50 %	80 %

— le traitement thermal a obtenu une stabilisation de la courbe auditive à un niveau acceptable du point de vue social et une atténuation des poussées aiguës d'otite séreuse.

L'analyse de ces résultats confirme l'intérêt des cures thermales sulfurées précoces chez tout enfant atteint d'otites aiguës à répétition ou d'otite séreuse chronique à tympan fermé, ainsi que la nécessité d'une surveillance prolongée jusqu'à la puberté. L'otite séreuse de l'enfant est la manifestation locale d'une maladie récidivante de la muqueuse respiratoire supérieure dans son ensemble ; il convient d'en traiter les différentes composantes locales, régionales et générales dans le cadre d'un plan thérapeutique global comportant au moment opportun une crénothérapie sulfurée mise en œuvre selon les techniques appropriées.

#### ÉTUDE CYTOLOGIQUE ET HISTOCHEMIQUE DES SÉCRÉTIONS BRONCHIQUES AVANT ET APRÈS CURE THERMALE SULFURÉE

R. JEAN (\*), C. BOUSSAGOL (\*), A. PFISTER (\*\*),  
A.-L. DELEZOIDE (\*\*) et C. DA LAGE (\*\*)

Allevard-les-Bains est une station thermale sulfurée dont une des indications traditionnelles est la dilatation des bronches (DDB). De nombreux patients atteints de bronchopathies chroniques et notamment des allergiques (Allerg.) fré-

(\*) Etablissement Thermal, 38580 Allevard-les-Bains.

(\*\*) Laboratoire Central d'Histologie, Embryologie et Cyto-  
logie, Groupe Hospitalier Necker-Enfants Malades, 149, rue de  
Sèvres, 75730 Paris Cedex 15.

quentent habituellement la station. Ces malades ont tous une expectoration quotidienne, plus ou moins infectée, à maximum matinal.

Au cours de la saison thermale 1978, nous avons effectué dans un lot témoin de ces malades une étude cytologique et histochimique des sécrétions bronchiques en début de cure, en fin de cure, et 4 mois après, suivant la méthode utilisée en routine au Laboratoire Central d'Histologie, Embryologie et Cytologie du Groupe Hospitalier Necker-Enfants Malades [5], modifiée pour la circonstance afin de quantifier les informations recueillies.

## MATÉRIEL, ET MÉTHODES

### Modalités de l'enquête

Nous avons tiré au sort 31 malades parmi une population de 103 adultes (25 hommes et 78 femmes) atteints de bronchopathie chronique et déclarant expectorer au moins 10 ml tous les jours.

L'expectoration était recueillie soit spontanément chez des malades ayant l'habitude du drainage quotidien, soit à l'issue d'une séance d'expectoration dirigée, le 1<sup>er</sup> et le 21<sup>e</sup> jours de cure. Les prélèvements, immédiatement conduits au Laboratoire situé à l'Intérieur des Thermes\*, étaient aussitôt étalés et fixés et adressés sous cette forme au Laboratoire Central du Groupe Hospitalier Necker-Enfants Malades où étaient réalisées la coloration et la lecture des lames.

Quatre malades ont été éliminés sur les 31 préalablement tirés au sort : trois pour des raisons techniques (prélèvement de salive et lames brisées) et le dernier parce qu'une maladie intercurrente avait nécessité l'administration prolongée d'antibiotiques et de corticoïdes.

C'est donc 27 sujets qui ont fait l'objet de cette étude comparative. Il leur fut proposé de faire effectuer 4 mois après la fin de la cure, un examen bactériologique de contrôle et un nouvel examen de mucus bronchique, des instructions détaillées étant fournies aux différents laboratoires pour le recueil, l'étalement et la fixation des sécrétions bronchiques et leur envoi à Paris.

Malheureusement, étant donnée la dispersion des malades dans toute la France, nous n'avons pu obtenir ce 3<sup>e</sup> examen que chez 14 patients (\*\*).

### Population

L'âge et le sexe des 27 patients est figuré sur le Tableau I.

La composition socio-professionnelle est donnée dans le Tableau II.

Il est à remarquer que cette population est différente de la population rencontrée habituellement dans un service de Pneumologie. Il n'y a pas d'immigrants. L'affection bronchique a débuté dans l'enfance le plus souvent. L'origine rurale est la plus fréquente. Les malades proviennent de toutes les régions de France.

(\*) Nous remercions Madame le Docteur Laroche, Biologiste.

(\*\*) Nous remercions Monsieur J.-M. Chardon, Président-Directeur-Général de la Compagnie des Eaux Minérales et Bains de Mer qui a bien voulu prendre en charge les examens du mucus bronchique de nos malades.

TABLEAU I

Age et sexe de la population

20 à 30 ans		30 à 50 ans		> 50 ans	
F	H	F	H	F	H
2	1	10	6	7	1
3		16		8	

TABLEAU II

Origine socio-professionnelle de la population

Sans Profession .....	9
Employés .....	8
Profession libérale ou .....	
Commerciale .....	5
Caders et Fonct. ....	3
Profession Manuelle .....	2
	27

Sur le plan clinique, ces malades étaient tous des cracheurs chroniques et expectoraient au moins 10 ml chaque matin. Aucun n'était fumeur.

Nous avons divisé nos malades en deux groupes suivant la notion ou non de manifestations allergiques :

1) *Le groupe des DDB* (prouvées par bronchographie ou cliniquement très probables) sans manifestations allergiques : il comportait 19 malades au premier examen et 18 au second (une malade ayant oublié de faire cet examen de contrôle), 9 malades au 3<sup>e</sup> examen (y compris celle qui avait omis le deuxième examen).

2) *Le groupe des allergiques* qui ont un tableau clinique marqué surtout par une infection bronchique permanente comme dans le premier groupe, mais associée à des manifestations allergiques (rhinite spasmodique ou asthme).

Ce groupe comprend 8 malades aux premiers et deuxièmes examens et 5 lors du 3<sup>e</sup> examen.

Un examen bactériologique de contrôle a été fait en début de cure et lors du 3<sup>e</sup> examen. Il a permis d'éliminer la présence de BK. La flore observée était banale et variée, le germe le plus souvent rencontré était l'entérocoque.

### Étude cytologique

Chaque prélèvement a été étudié cytologiquement sur des frottis colorés par la méthode de Wright (fixation par desiccation) et par la méthode de Papanicolaou (fixation à l'alcool-éther). Dans tous les cas où cela était possible, une formule des éléments cellulaires a été faite pour mettre en évidence les éléments nécrotiques, les éléments d'origine bucco-pharyngée et pour donner le pourcentage des diverses cellules contenues dans les sécrétions bronchiques.

### Étude Histochimique du mucus

Les diverses sortes de mucines contenues dans le mucus bronchique peuvent être différenciées sur un frottis d'expectoration fixé simplement à la chaleur (50-60°) et coloré par le bleu Alcian à pH 0,5 pendant 30 minutes puis, après lavage à l'eau, par le PAS (technique de Mac Manus).

Les sulfomucines sont colorées en bleu vif et apparaissent sous la forme de fibrilles et de fins granules ; les fucomucines se colorent violemment par le PAS en masses rouge pourpre ; les sialomucines prennent une teinte intermédiaire violacée et se présentent en fins granules.

Le bleu Alcian pH 0,5 met en évidence l'héparine dans les granulations des polynucléaires basophiles et des mastocytes.

Cette coloration combinée permet enfin d'apprécier subjectivement l'importance relative des divers constituants mucineux de l'expectoration et en même temps donne des renseignements indirects sur les propriétés physiques du mucus :

- son état :
  - liquide : voile granuleux très fin et uniforme,
  - gel : voile dense, homogène,
  - pus : aspect pâteux, grumeleux ;
- sa viscosité :
  - mucus déposé en amas d'épaisseur décroissant progressivement vers la périphérie ;
- son élasticité :
  - voile étiré en volutes sous-tendues par des fibrilles (de sulfomucines le plus souvent).

Un mucus normal se présente sous forme d'un liquide légèrement visqueux et élastique : voile hyalin, de densité variée, dessinant des volutes à contenu fibrillaire.

D'autres investigations histochimiques ont été effectuées sur chaque prélèvement :

— recherche du calcium par le rouge d'alizarine sur frottis séché à la chaleur et comparaison avec un témoin traité par le citrate d'ammonium à 10 %. L'existence d'une surcharge en calcium s'observe souvent dans les purulences liées à une stase bronchique.

— recherche de l'acide désoxyribonucléique (ADN) associé au mucus par la méthode de fluorescence à l'orangé d'acridine. Cette technique témoigne de la surcharge du mucus en débris nucléaires nécrotiques, donc de la purulence.

— recherche des IgA liées au mucus et aux cellules de l'expectoration sur frottis fixés à l'acétone et mis en présence de sérum de lapin anti-IgA humaine pendant 30 minutes.

### RÉSULTATS

Ils sont exprimés en pourcentage par rapport à une valeur maximum déterminée soit d'après une échelle colorimétrique soit d'après l'aspect morphologique des sécrétions observées au microscope. Cette appréciation nécessite un grand entraînement à la lecture des lames et elle comporte un élément subjectif. Néanmoins, la lecture des lames étant faite à l'a-

TABLEAU III

Valeurs moyennes des résultats et signification statistique  
Groupe des dilatations bronchiques

	1 <sup>re</sup> examen	2 <sup>eme</sup> examen	3 <sup>eme</sup> examen	Comparaison des examens signification statistique		
				1 <sup>e</sup> à 2 <sup>e</sup> = 18	2 <sup>e</sup> à 3 <sup>e</sup> = 9	1 <sup>e</sup> à 3 <sup>e</sup> = 9
Nombre de malades	19	18	9			
Fucomucine	0,38	0,28	0,26	15 %	NS	5 %
Sialomucine	0,36	0,41	0,39	NS	5 à 10 %	NS
Sulfomucine	0,27	0,31	0,35	NS	NS	10 à 20 %
IgA	1,29	1,14	1,71	NS	NS	NS
Calcium	1,50	1,50	0,61	NS	NS	5 %
ADN	1,68	1,41	1,44	NS	NS	NS
Pus	0,40	0,43	0,25	NS	5 %	6 à 7 %
Gel	0,45	0,42	0,47	NS	NS	NS
Voile	0,15	0,14	0,29	NS	NS	5 %
Viscosité	0,64	0,71	0,65	NS	NS	NS
Élasticité	0,24	0,42	0,46	1 %	NS	2 %

TABLEAU IV  
Valeurs moyennes des résultats et signification statistique  
Groupe des Allergiques

	1 <sup>er</sup> examen	2 <sup>eme</sup> examen	3 <sup>eme</sup> examen	Comparaison des examens signification statistique		
				1 <sup>e</sup> à 2 <sup>e</sup> = 8	2 <sup>e</sup> à 3 <sup>e</sup> = 5	1 <sup>e</sup> à 3 <sup>e</sup> = 5
Nombre de malades	8	8	5	1 <sup>e</sup> à 2 <sup>e</sup> = 8	2 <sup>e</sup> à 3 <sup>e</sup> = 5	1 <sup>e</sup> à 3 <sup>e</sup> = 5
Fucomucine	0,20	0,39	0,36	10 à 20 %	NS	2 %
Sialomucine	0,42	0,30	0,40	NS	NS	NS
Sulfomucine	0,38	0,31	0,25	NS	NS	NS
IgA	1,19	1,50	1,20	NS	10 à 20 %	NS
Calcium	1,13	1,13	1,20	NS	NS	NS
ADN	0,79	0,54	0,47	10 à 20 %	5 à 10 %	NS
Pus	0,65	0,60	0,43	NS	NS	10 %
Gel	0,33	0,36	0,45	NS	NS	NS
Voile	0,04	0,03	0,01	10 %	NS	NS
Viscosité	0,87	0,92	0,53	NS	NS	5 %
Élasticité	0,54	0,47	0,40	NS	NS	NS

veugle une comparaison valable peut-être établie entre les examens successifs.

Les résultats des différents examens histochimiques sont donnés dans les tableaux III et IV qui concernent respectivement les DDB et les maladies allergiques. Dans ces tableaux sont données seulement les valeurs moyennes des résultats exprimés en unités relatives et les comparaisons statistiques entre les 3 examens successifs (test t de Student appliqué aux paires de variables).

En ce qui concerne les mucines, les résultats diffèrent dans les deux groupes de malades. Chez les DDB dont le mucus initial est anormalement riche en mucines neutres et pauvre en mucines acides, on note une tendance à la régularisation : la quantité relative des fucomucines s'abaisse significativement en fin de cure et dans les mois qui suivent, les sialomucines sont peu modifiées mais les sulfomucines apparaissent plus abondantes au 3<sup>e</sup> examen, ce qui peut être à rapprocher de l'amélioration de l'élasticité. Chez les allergiques, dont les expectorations sont denses, gélatineuses et riches en sulfomucines, il se produit également une normalisation, il y a ici un accroissement des fucomucines par rapport aux sulfomucines dès la fin du séjour à Alleverd ; l'élasticité des crachats se modifie peu, mais la viscosité est diminuée lors de l'examen tardif.

La purulence des expectorations est franchement améliorée chez les DDB, toutefois cet effet favorable n'est acquis que dans les mois de post-cure et s'accompagne d'une fluidifi-

cation. Cette évolution va de pair avec une chute de la teneur en calcium dont l'examen pourrait constituer un élément utile pour la surveillance. Le taux d'ADN n'est pas diminué de façon aussi significative. Dans le groupe des allergiques, on observe également une diminution tardive de la purulence de l'expectoration, accompagnée cette fois de la baisse de l'ADN, mais ici, le taux de calcium varie peu. Nous n'avons pas observé de modification valable de la quantité d'IgA dans l'un ou l'autre groupe ; l'augmentation de fin de cure dans le groupe des allergiques n'est pas significative.

En ce qui concerne la cytologie, nous n'avons pas observé de modification statistique de l'éosinophilie bronchique chez les allergiques (5,31, puis 5,1 et enfin 6,2 %). Par contre, chez les DDB, on note une différence probable à 10 % entre le taux initial 1,76 % et le taux terminal 0,67 %. Le pourcentage d'éléments nécrotiques varie dans le même sens que la purulence, et n'apporte pas de renseignements plus importants que la morphologie de l'expectoration. Nous n'avons pas établi de comparaison entre les différents examens en ce qui concerne les cellules bronchiques de desquamation ni les macrophages alvéolaires.

#### DISCUSSION

De nombreux travaux, et notamment en France ceux des écoles lilloises et nancéennes, sont consacrés à l'analyse bio-

chimique fine et à la rhéologie des expectorations qui permettent d'obtenir des résultats chiffrés dans les différentes maladies bronchiques [4]. Ces travaux sont basés sur des techniques très complexes qui sont réservées à des laboratoires hautement spécialisés.

L'étude histochemique des sécrétions bronchiques fraîchement émises donne des résultats moins quantitatifs que la biochimie mais ont l'avantage de montrer comment s'associent les diverses mucines et sous quelles formes elles se présentent sur étalement. On obtient ainsi des renseignements qui permettent d'avoir non seulement une idée de la composition du mucus mais encore des propriétés physiques de ce dernier. Cette méthode a été appliquée en routine chez l'enfant au cours de la mucoviscidose [2] et dans les diverses bronchopathies [5]. Le recueil des expectorations peut-être aidé par les techniques maintenant bien au point de la kinésithérapie respiratoire. La fixation et l'étalement sur lames, ainsi que les procédés de coloration sont aisément réalisés, la lecture des lames nécessite cependant l'acquisition d'une certaine expérience.

La proportion des trois types de mucines bronchiques semble particulièrement intéressante à considérer. Bien que toutes les cellules glandulaires et les cellules caliciformes de l'épithélium bronchique puissent produire les différentes mucines, celles-ci ont une origine habituellement différente, comme l'ont montré les examens histochemiques sur des biopsies bronchiques [1]. Les cellules séreuses des glandes bronchiques interviennent dans la sécrétion de protéines et semblent associées à la sécrétion de sulfomucines ; les cellules de type muqueux sont capables de sécréter les trois types de mucine, mais surtout des fuco- et des sialomucines. Les cellules caliciformes de l'épithélium de revêtement ont également la propriété de sécréter toutes les mucines mais sont plus particulièrement riches en sulfomucines. La composition du mucus et l'abondance de son excrétion varient en fonction de l'état d'irritation de la muqueuse bronchique et suivant la nature des bronchopathies. Dans les inflammations non allergiques, on observe une prépondérance de mucines neutres, amorphes, adhérentes, visqueuses et peu élastiques. Dans l'asthme au contraire, il existe une prépondérance de sulfomucines fibrillaires qui confèrent à l'expectoration un caractère gélatineux et très élastique. Les effets de la cure sulfurée d'Allevard-les-Bains ont entraîné dans les deux cas une tendance à la normalisation de la composition et des qualités de fluidité et d'élasticité des expectorations : augmentation des sulfo- et surtout des sialomucines chez les malades atteints de DDB et augmentation des sialo- et des fucomucines chez les allergiques.

Nous n'avons pas connaissance d'études histochemiques du mucus effectuées de façon répétitive en dehors de thérapeutique médicamenteuse qui nous permettraient d'effectuer une comparaison avec nos résultats, cependant, selon les auteurs nancéiens [3], les caractéristiques biochimiques et rhéologiques de ce milieu biologique complexe qu'est l'expectoration apparaissent relativement stables et elles sont reproductibles si les conditions d'examen sont bien standardisées. C'est pourquoi nous pensons qu'il est raisonnable de prendre en considération les modifications des mucines que nous avons observées chez nos malades en fin de cure et surtout 4 mois après la fin de celle-ci, modifications dont la réalité doit être confirmée sur une plus grande population. Quant à la diminution de la purulence et à l'amélioration de la visco-élasticité de l'expectoration observées à distance de la cure, elles correspondent parfaitement à l'expérience clinique portant sur des centaines de patients depuis de nombreuses années, notamment dans les dilatations des bronches.

## CONCLUSION

Une étude cytologique et histochemique des expectorations a été réalisée chez 19 malades atteints de dilatations des bronches et 8 malades présentant une bronchopathie chronique associée à des manifestations allergiques. Les examens ont été effectués le premier et le dernier jour d'une cure thermale à Allevard-les-Bains et quatre mois plus tard.

Les techniques utilisées permettent d'évaluer les variations constitutives du mucus (proportion entre fuco-, sialo- et sulfomucines), l'évolution de la purulence et celle de la visco-élasticité de l'expectoration appréciée sur la conformation des étalements.

On observe une amélioration significative de la visco-élasticité allant de pair avec une diminution de la purulence : ces modifications sont surtout marquées dans le groupe des dilatations des bronches, et sont surtout manifestes après la cure.

Les variations des mucines bronchiques sont différentes dans les deux groupes de malades. Les infectés chroniques ont une déficience en mucines acides : leur expectoration riche en fucomucines, mêlées à du pus et peu homogène, devient mieux liée et s'enrichit en sialo- et sulfomucines.

Chez les allergiques, les expectorations ont un aspect dense très élastique ; la cure d'Allevard les rend plus fluides en diminuant la proportion de sulfomucines et en augmentant les sialomucines.

Ces résultats restent à vérifier sur un plus grand nombre de malades et à les comparer si possible avec un groupe témoin.

## BIBLIOGRAPHIE

1. CAVA E., LOUGNOU J., MARSAN C., ROUJEAU J. — Éléments cytochimiques de diagnostic différentiel entre les sécrétions bronchiques et alvéolaires dans les aspirations bronchiques. *Arch. Anat. Cytol. path.*, 1976, 24, 351.
2. PFISTER A. — La sécrétion bronchique. *Proceed of the VIIth International Cystic Fibrosis Congress Paris*, 1976, 553-560.
3. POLU J.-M., PUCHELLE E., SADOUL P. — Les fluidifiants bronchiques : conceptions actuelles. *Nouv. Presse Méd.*, 1978, 7, 557.
4. PUCHELLE E., GIRARD F., POLU J.-M., AUG F., SADOUL P. — Physiopathologie de l'hypersécrétion bronchique. *Path. Biol.*, 1978, 26, 441.
5. SCHEINMANN P., PFISTER A., PAUPE J., VIALATTE J., DA LAGE C. — Étude cytologique et histochemique des sécrétions bronchiques chez l'enfant. Premiers résultats. *Ann. Méd. Int.*, 1977, 128, 375.

**ÉTUDE DES CARACTÈRES  
DE LA DIURÈSE INDUITE PAR L'INGESTION  
D'EAUX MINÉRALES NATURELLES**

N. POZET, A. HADJ AISSA, M. PELLET  
et J. TRAEGER (\*)

L'existence d'effets excrétoires obtenus par ingestion d'eaux minérales a été fréquemment rapportée. La majoration de la diurèse hydrique, de l'excrétion de l'urée, d'acide urique, etc... est généralement rattachée à une diminution de la réabsorption tubulaire. L'augmentation d'excrétion des solutés peut être due à une propriété particulière de l'eau ingérée, mais elle peut simplement relever de l'accroissement du débit urinaire ; c'est en particulier le cas de l'urée, de l'acide urique, du potassium. Peuvent également être incriminés les changements de régime alimentaire que peuvent subir les sujets en cure, ou les modifications des conditions de vie. En outre les effets observés, à ingestion égale, peuvent dépendre de l'origine de l'eau, de sa nature, de sa minéralisation.

C'est pourquoi nous avons voulu comparer les effets de deux eaux minérales, entre elles d'une part et avec une eau d'adduction publique d'autre part chez 22 sujets jeunes, sains, d'âge compris entre 18 et 29 ans, sauf l'un d'entre eux âgé de 42 ans, sans aucune modification de régime ou de mode de vie.

**MÉTHODOLOGIE**

L'observation a été conduite en double aveugle, les trois eaux utilisées étaient conditionnées de façon identique et codée. Ni les sujets absorbant l'eau, ni aucun des personnels, infirmières, techniciennes, médecins chargés d'effectuer les épreuves, les dosages ou l'établissement et l'analyse des résultats individuels ne connaissait la qualité des eaux. Les trois eaux étaient pour nous les eaux A, B et C dont l'identité complète est donnée sur le tableau I ; le tableau II rappelle leurs caractéristiques.

TABLEAU I

*Eaux utilisées au cours de l'expérimentation*

Eau A : eau minérale naturelle oligométallique à prédominance bicarbonatée calcique : Eau de Volvic, source Clairvic.
Eau B : eau minérale naturelle à prédominance sulfatée calcique et magnésienne : Eau de Vittel, Grande Source.
Eau C : eau d'adduction publique délivrée par la ville de Paris (12 <sup>e</sup> arrondissement)

Le but initial était d'établir une comparaison entre les 2 eaux minérales d'une part et de chacune d'elles avec l'eau d'adduction. Il était donc intéressant que chaque sujet su-

TABLEAU II

*Caractéristiques physico-chimiques des 3 eaux utilisées*

	A	B	C
Titre hydrotimétrique total (en degrés)	5,2	72,2	26
Résistivité (ohms/cm.cm <sup>2</sup> )	7789	1059	1923
Extrait sec (mg/l) (à 180°)	110	993	339
pH	7,0	7,0	7,70
Sodium (mg/l)	8	4,7	12,5
Potassium (mg/l)	5,4	3,3	5
Calcium (mg/l)	10,4	225	90
Magnésium (mg/l)	6	38,9	10
Chlore (mg/l)	7,5	3,1	20
Bicarbonate (mg/l)	64	397	283
Sulfate (mg/l)	6,7	376,5	30
Nitrate (mg/l)	2	0	10,5
Silice (mg/l)	30	11,2	

bisse au moins deux épreuves de charge avec deux eaux d'origine différente administrées dans un ordre différent selon les sujets.

Le protocole suivant a été choisi :

Pendant 6 jours, le sujet utilise, une première eau : A, B ou C comme « eau de boisson ». Le 7<sup>e</sup> jour, a lieu l'épreuve de charge, avec la même eau : A, B ou C. Du 8<sup>e</sup> au 13<sup>e</sup> jour l'eau de boisson est une autre eau et le 14<sup>e</sup> jour a lieu la 2<sup>e</sup> épreuve de charge avec la même eau que celle qui était utilisée pendant les 6 jours précédents.

L'épreuve de charge est réalisée en milieu hospitalier chez les sujets en position couchée. Elle est précédée d'une période de restriction hydrique de 12 heures. Elle débute vers 7 h du matin par une première période de recueil d'urines pendant 60 minutes. Au milieu de cette période est effectué un prélèvement de sang. Les résultats obtenus sur cette période serviront de valeurs de référence (période dite témoin). A la fin de cette période — temps 0 de la charge — le sujet ingère une quantité de 20 ml/kg en 15 à 20 minutes de l'eau qui lui a servi de boisson pendant les 6 jours précédents. A partir du temps 0, les urines sont recueillies par périodes de 30 minutes pendant 3 heures, puis toutes les heures pendant 5 heures. Toutes les heures, sont effectuées des prélèvements sanguins.

Pendant les 9 heures d'observation, les prises alimentaires étaient réduites et identiques pour tous les sujets. Pour toutes les épreuves, les sujets étaient placés dans des conditions d'ambiance identique.

A partir des prélèvements sanguins et urinaires, les paramètres suivants ont été déterminés ou calculés : créatinine, urée, acide urique, chlore, sodium, calcium, potassium, phosphore, pH et osmolalité.

Les excrétoires ont été calculées comme le produit des concentrations par le débit urinaire par minute.

Les clearances de la créatinine, de l'urée, de l'acide urique, la clearance osmolaire et la clearance de l'eau libre ont également été calculées pour chaque période.

Pour faciliter la comparaison des résultats, toutes les valeurs

(\*) Service d'Exploration Fonctionnelle Rénale, Hôpital Edouard-Herriot, Pavillon P, 69374 Lyon Cedex II.

de la période témoin, qui précède la charge hydrique, ont servi de référence et ont été considérés comme valeur unitaire, les variations observées au cours des périodes suivantes ont été représentées sur les graphiques comme le rapport à cette valeur initiale.

## RÉSULTATS

Dans cette étude préliminaire des résultats obtenus dans le décours de la charge hydrique, il n'est pas apparu de différence en fonction de la chronologie de la prise d'eau, qu'il s'agisse de l'eau d'adduction, ou des eaux minérales, prise en 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> semaine. Nous avons donc réunis les observations en trois groupes, uniquement en fonction de l'eau ingérée, bien que le nombre de sujets soit différent d'un groupe à l'autre :

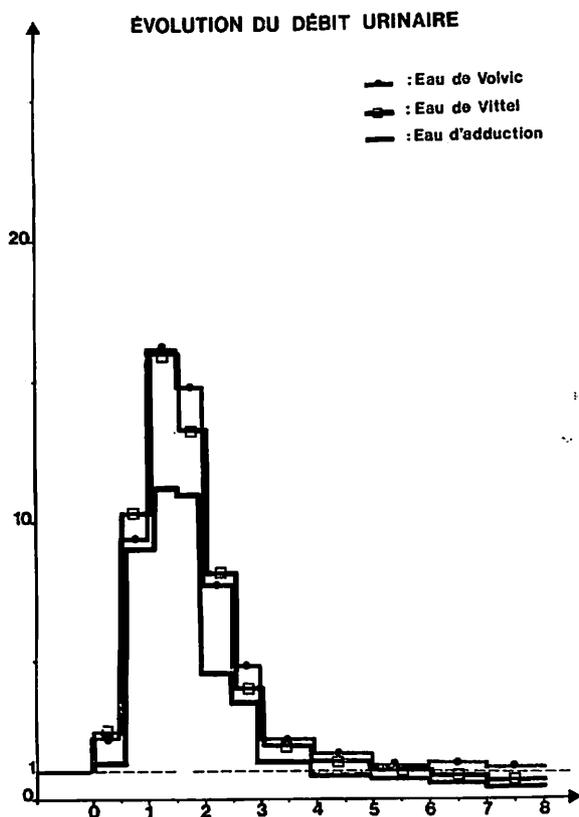
- eau A : 24 épreuves,
- eau B : 14 épreuves,
- eau C : 6 épreuves.

### 1. Effet sur le débit urinaire :

Sur les huit heures qui suivent la charge en eau, l'augmentation de la diurèse est différente selon la nature de l'eau ingérée.

L'eau d'adduction multiplie le débit par 4,11 ; l'eau de Vittel par 5,43 et l'eau de Volvic par 5,70.

La chronologie des réponses est identique dans les 3 cas. Le maximum est observé au cours de la 2<sup>e</sup> heure ; le retour à des valeurs proches de celles de la période témoin est atteint à la 5<sup>e</sup> heure.

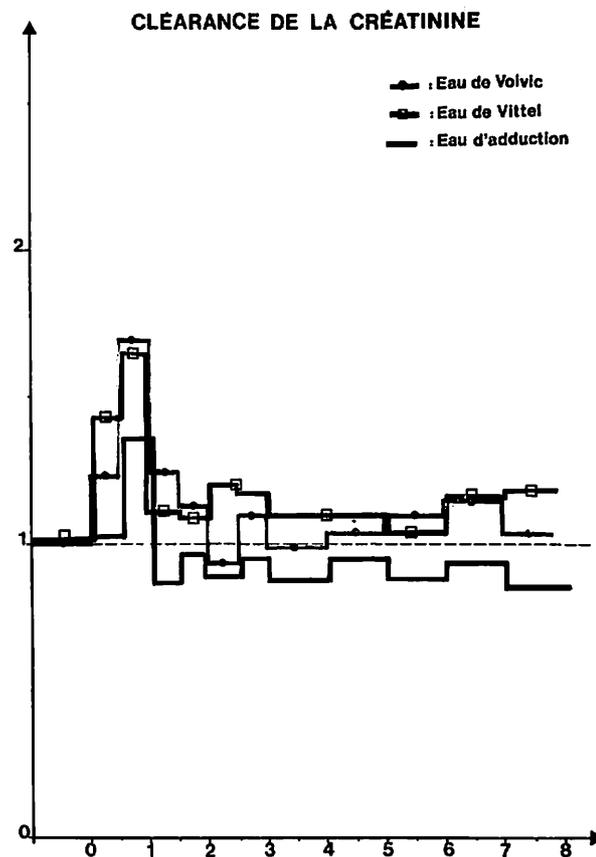


Cet effet sur la diurèse se traduit par la perte pondérale qui est de 1 000 g pour l'eau de Volvic, de 1 140 g pour l'eau de Vittel et de 650 g pour l'eau d'adduction.

### 2. Modifications des clearances rénales :

Les clearances de trois constituants ont été déterminées : créatinine, urée, acide urique.

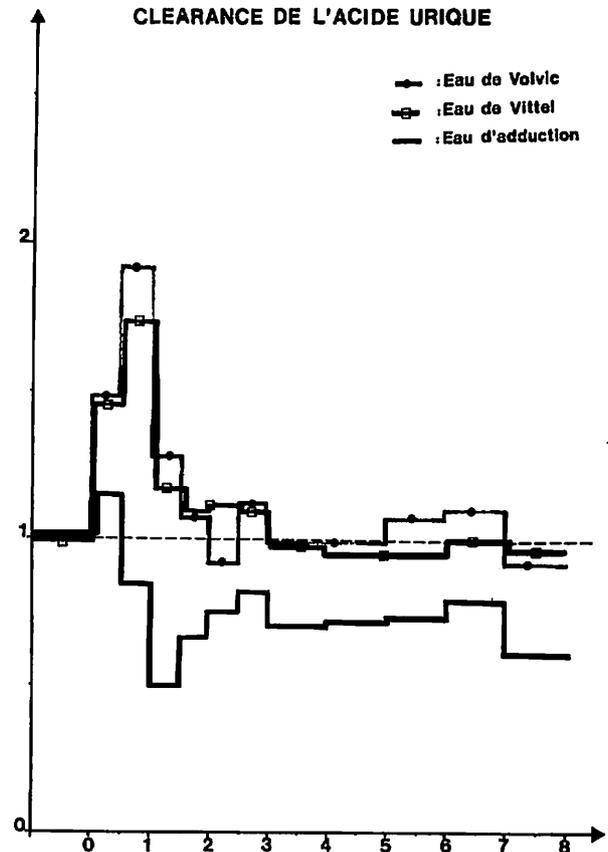
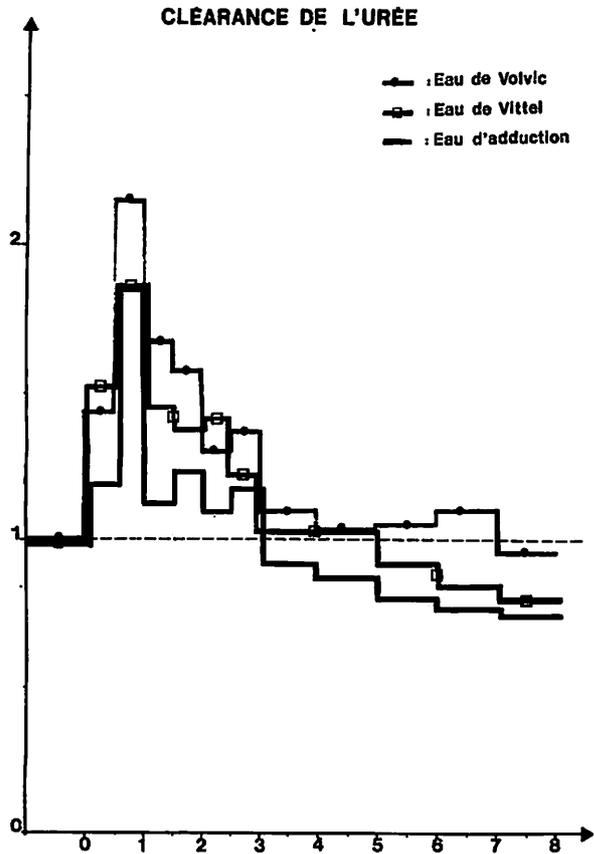
a) Pendant la première heure la *clearance de la créatinine* est augmentée, mais de façon plus importante par les deux eaux de sources (respectivement multiplication par 1,69 et 1,65 entre la 30<sup>e</sup> et la 60<sup>e</sup> minute contre 1,35 pour l'eau d'adduction). Sur les 8 heures les facteurs de multiplication sont de 1,25 et 1,20 contre 0,95.



Cependant en raison de l'augmentation du débit urinaire qui atteint en moyenne 9,5 ml/min lors des maximums de la clearance de la créatinine, on ne peut conclure à un accroissement proportionnel de la filtration glomérulaire.

b) *Clearance de l'urée* s'accroît pendant les 3 heures qui suivent la prise d'eau, avec un maximum entre 30 et 60 minutes, précédant le maximum du débit urinaire. Il s'agit là certainement du phénomène d'exaltation lié à la variation du débit et d'ailleurs, de même que pour les eaux de Vittel (B) et d'adduction le débit urinaire en fin d'épreuve devenait inférieur au débit de la période témoin, de même la clearance de l'urée devient dans ces cas, inférieure à sa valeur témoin.

c) *La clearance de l'acide urique* évolue de façon identique après la charge en eaux minérales avec une élévation maxi-



mun entre la 30<sup>e</sup> et la 60<sup>e</sup> minute. Cet effet est bref et disparaît à la 90<sup>e</sup> minute pour les eaux minérales. Le phénomène de la liaison de Curate à la diurèse est connu. En revanche la diminution nette de cette clearance après charge en eau d'adduction est pour le moins paradoxale et n'a pas reçu d'explication dans le cadre de cette étude.

**3. L'excrétion des électrolytes monovalents** (chlore, sodium, potassium) montre encore une différence très nette entre l'effet des eaux minérales et l'eau d'adduction. Les excrétions maximums se situent dans tous les cas entre 30 et 60 minutes, mais l'effet des eaux minérales est plus marqué et surtout plus durable.

Sur les huit heures l'augmentation est comprise entre 30 et 50 % pour les eaux minérales alors que pour l'eau d'adduction le bilan est nul pour le sodium (103 %) et même négatif pour le chlore (-13 %) et le potassium (-11 %).

L'évolution de la clearance osmolaire est évidemment calculée sur celle de l'excrétion des électrolytes.

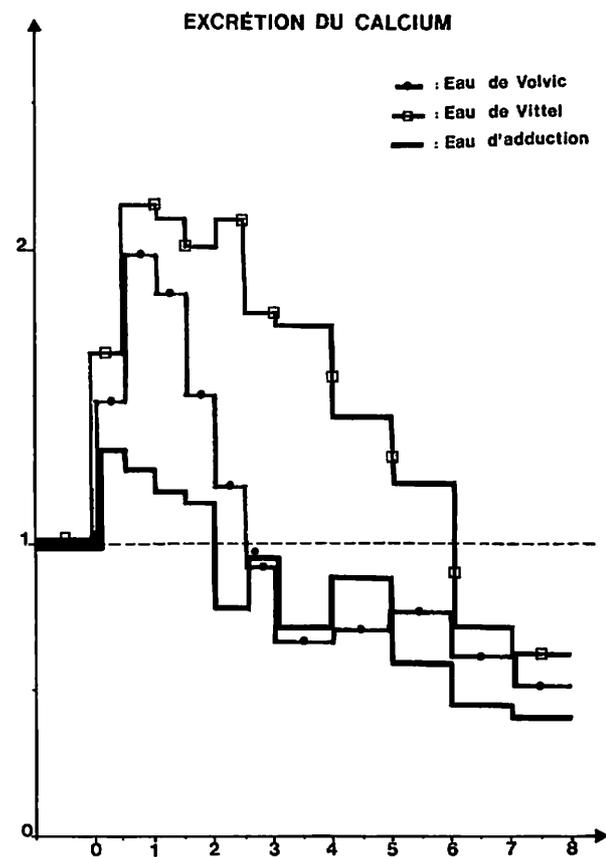
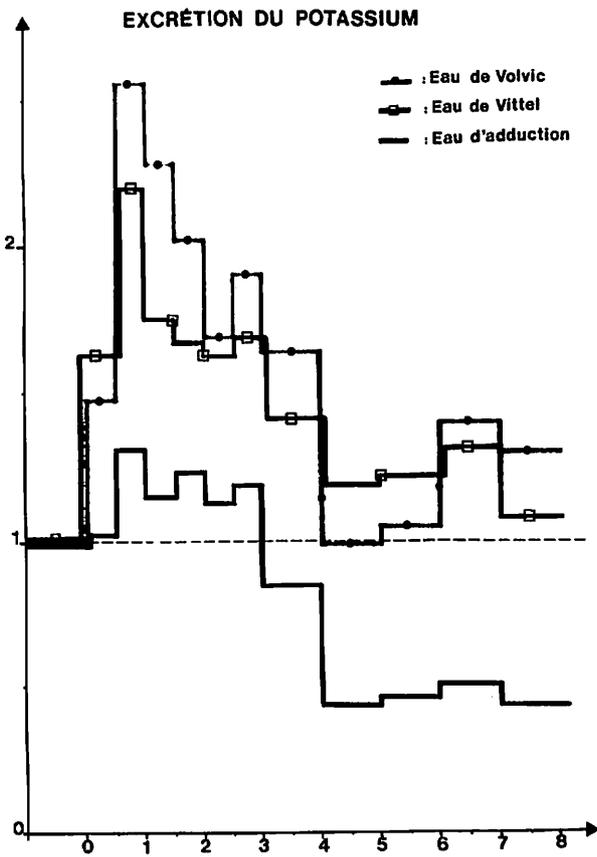
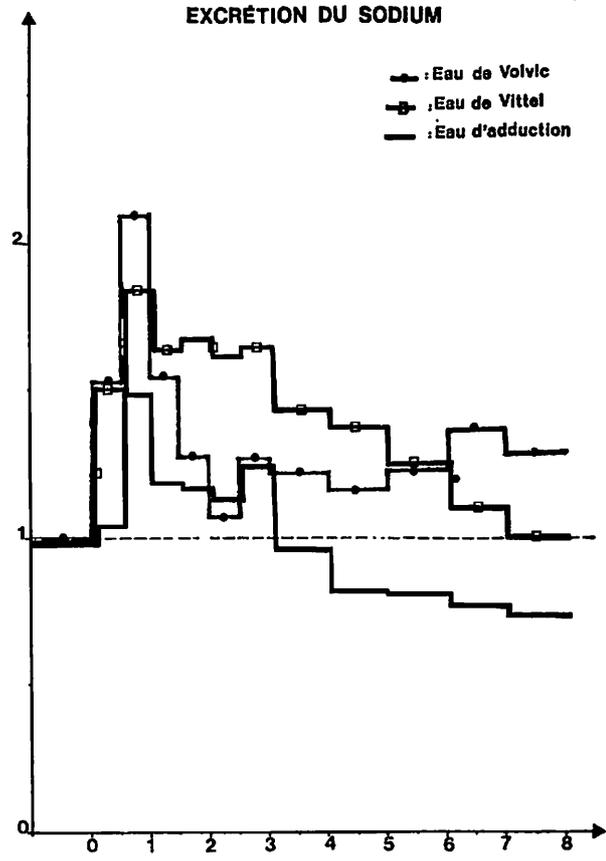
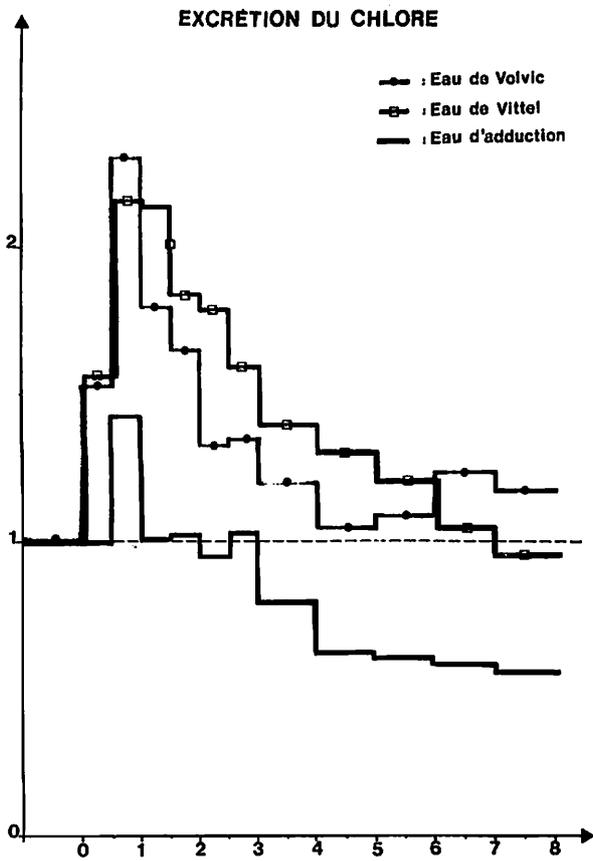
**4. L'excrétion du calcium** est différente selon la nature de l'eau ingérée. L'eau d'adduction augmente faiblement la calciurie pendant deux heures puis se produit une diminution progressive qui atteint plus de 50 % à la 8<sup>e</sup> heure. Bien que cette évolution soit proche des variations nycthémerales normalement observées, l'augmentation initiale est trop brusque pour relever de ce seul facteur et doit être rattaché à l'augmentation de la diurèse. L'eau de Volvic a un effet chronologiquement identique mais l'augmentation de la calciurie est beaucoup plus marquée. Quant à l'eau de Vittel,

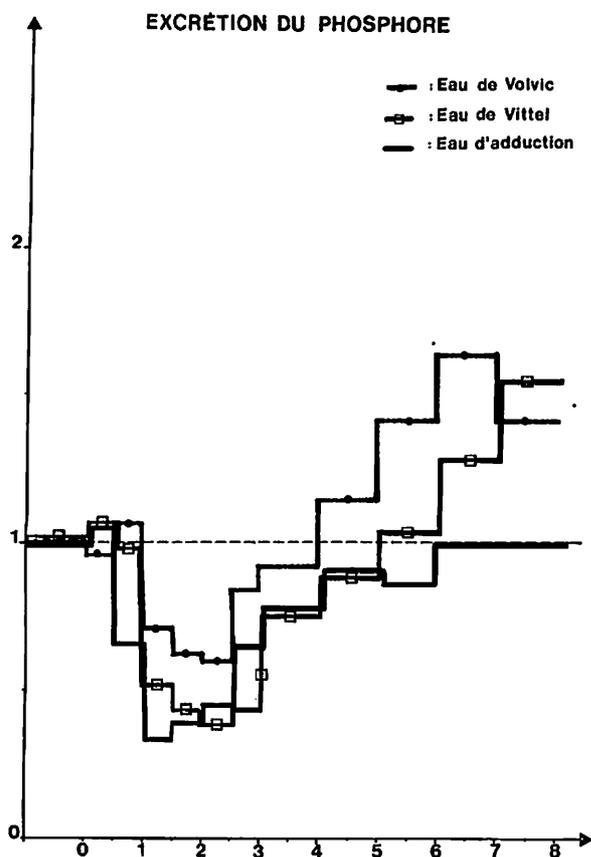
2 fois et demie plus riche en calcium que l'eau d'adduction 21 fois plus riche en calcium que l'eau de Volvic elle entraîne une réponse calciurique encore plus marquée et surtout plus prolongée puisque le retour aux valeurs précédant la charge s'effectue à la 6<sup>e</sup> heure et que l'excrétion de calcium dans les 2 dernières heures reste supérieure à celle des sujets ayant ingéré les autres eaux. Il est donc très probable que le calcium, même apporté surtout sous forme de sulfate, a subi une certaine absorption intestinale.

**5. L'excrétion des phosphates** est également modifiée mais l'interprétation des variations observées est difficile. Les eaux trois provoquent une diminution initiale de la phosphaturie qui apparaît au début ou à la fin de la 1<sup>re</sup> heure et est au maximum à la 2<sup>e</sup> et à la 5<sup>e</sup> heure. Avec l'eau d'adduction, le retour aux valeurs initiales est observé à la 6<sup>e</sup> heure, tandis qu'avec les deux eaux minérales, on observe une élévation de la phosphaturie qui atteint environ 50 % à la 8<sup>e</sup> heure. Les épreuves débutant vers 7 h du matin, l'excrétion minimum se place à 9 h et l'excrétion maximum vers 16 h. Cette évolution s'intègre dans le cycle nycthémeral de la phosphaturie, avec une amplitude un peu faible pour l'eau d'adduction, un peu forte pour les eaux minérales.

**6. Les modifications de l'excrétion d'eau** ont pu être appréciées sur l'évolution du débit urinaire, mais l'étude de ce paramètre ne précise pas les relations entre excrétion d'eau et de solutés. L'évolution de la clearance de l'eau libre est pour cela une meilleure approche.

Au cours de la période témoin, les urines des sujets sont concentrées, la clearance de l'eau libre est négative.





Au cours de la 2<sup>e</sup> heure tous les sujets positivent leur clearance de l'eau libre mais les valeurs observées sont différentes selon l'eau ingérée, atteignant 18 ml avec les eaux de Volvic et de Vittel et seulement 12 ml avec l'eau d'adduction.

Dans la plupart des cas, et quelle que soit l'eau ingérée, l'excrétion d'eau libre est terminée à la 3<sup>e</sup> heure.

### CONCLUSION

Bien que les résultats rapportés aient été obtenus sur des populations d'importances différentes, l'homogénéité des résultats dans chaque groupe permet de tirer certaines conclusions :

La comparaison des effets sur les modifications de la diurèse induite par deux eaux minérales naturelles (Vittel et Volvic) et par une eau d'adduction montre :

— que la variation du débit urinaire provoquée par une charge hydrique de 20 ml/kg est plus importante lorsque la charge est assurée par une eau minérale naturelle que par une eau d'adduction ;

— que les variations de la clearance de la créatinine et de l'urée paraissent liées aux modifications du débit urinaire ;

— que les variations de la clearance de l'acide urique est globalement positive dans le cas de deux eaux minérales et négative avec l'eau d'adduction ;

— que les excrétions de chlore, sodium et potassium ont des évolutions parallèles. L'accroissement de l'excrétion est net

et durable avec les deux eaux minérales, alors qu'il est faible transitoire, avec l'eau d'adduction. En terme de bilan, la variation est très positive dans les deux premiers cas, négative dans le dernier ;

— que l'augmentation de l'évolution du calcium dans le cas de l'eau de Vittel semble témoigner d'une certaine absorption intestinale du calcium, même apporté sous forme autre que phosphates et chlorure.

— Enfin, les variations de poids permettent de penser que la rétention d'eau est plus faible avec les eaux minérales naturelles qu'avec l'eau d'adduction.

### EFFETS DE LA CURE DE VITTEL SUR LA RÉGULATION DU MÉTABOLISME HYDRO-ÉLECTROLYTIQUE

par J.-C. LEGRAND, S. LEGRAND, J. THOMAS,  
E. THOMAS, J. GAULTIER et P. DESGREZ (\*)

Dans un travail préliminaire, nous avons trouvé des variations significatives de l'aldostéronurie, de la kaliurèse et de la natriurèse chez des sujets en cure, à Vittel [1].

Nous avons voulu reprendre ce travail en l'appliquant à des prélèvements correspondant à différentes périodes de la cure pour saisir l'évolution des différents paramètres étudiés et vérifier la fréquence des modifications observées.

Vingt sept sujets en cure de diurèse ont donc été explorés avant le début de leur cure, à différents temps de celle-ci, puis après cure. Les paramètres suivants ont été déterminés dans les urines :

- sodium,
- potassium,
- magnésium,
- aldostérone urinaire déterminée par un double dosage radioimmunologique sous la forme d'aldostérone libérée à pH 1 et de tétrahydroaldostérone [2].

Le volume urinaire a été mesuré et la créatininurie a permis de vérifier le bon recueil des urines de 24 heures.

Afin d'étudier les variations de ces paramètres au cours et au décours de la cure, nous avons divisé arbitrairement le temps de la cure en 3 périodes.

Période 1 : du 1<sup>er</sup> au 6<sup>e</sup> jour.

Période 2 : du 6<sup>e</sup> au 12<sup>e</sup> jour.

Période 3 : du 12<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> jour.

La cure ayant une durée de 21 jours.

Après cure, les sujets ont été explorés soit :

dans la période 4 : du 25<sup>e</sup> au 39<sup>e</sup> jour, soit : dans la période 5 : du 39<sup>e</sup> au 70<sup>e</sup> jour. La période 0 représente l'avant cure.

Le Tableau I donne la moyenne des diurèses au cours des périodes 1 à 5 avec leur écart type.

(\*) Laboratoire de Biochimie de l'Institut d'Hydrologie et de Climatologie, 91, bd de l'Hôpital, 75634 Paris Cedex 13.

TABLEAU I

Évolution de la diurèse exprimée en ml/24 h

0	1	2	3	4	5
2092 ± 1003	2854 ± 490	3405 ± 1033	3764 ± 1400	2201 ± 680	2750 ± 1350
Test de Student	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,001	non significatif	non significatif

L'application du test de Student a permis de prouver l'élévation significative de la diurèse au cours des périodes 1-2 et 3 ( $p < 0,01$ ) et le retour à la normale après cure.

Tous les cas étudiés ont donc, en cours de cure, présenté une diurèse supérieure à 2 litres, condition nécessaire à une variation des paramètres comme nous l'avons montré précédemment [1].

Le Tableau II donne la moyenne de l'aldostéronurie pH 1 et de la tétrahydroaldostéronurie.

La comparaison statistique avec la période 0 a permis de prouver l'hyperaldostéronisme des périodes 2 et 3 et sa persistance dans la période de post-cure (période 4).

L'hyperaldostéronisme est mis en évidence dans 26 cas sur 27 par le dosage de l'aldostérone pH 1 ou par celui de la tétrahydroaldostérone urinaire. Il existe une corrélation entre l'élimination de ces 2 métabolites de l'aldostérone. Cependant, on peut signaler un décalage de réponse, la réponse plus rapide étant celle de l'aldostérone pH 1. Par contre, l'élimination plus élevée de tétrahydroaldostérone permet de mieux apprécier les variations.

Dans certains cas individuels, en étudiant les courbes d'élimination de l'aldostérone, on peut saisir en début de cure des hypoaldostéronismes. Le nombre de cas observé est insuffisant pour permettre de le prouver statistiquement (figures 1-2-3).

Le Tableau III donne la moyenne de la kaliurèse et de la natriurèse au cours des différentes périodes.

— pour la natriurèse : on ne note aucune modification signi-

TABLEAU II

Évolution de l'aldostéronurie pH 1 et de la tétrahydroaldostéronurie exprimée en µg/24h

	0	1	2	3	4	5
Aldostérone pH 1	7,8 ± 5,4	7,4 ± 4,6	12,2 ± 10	12,4 ± 9	13,5 ± 7,5	7,5 ± 6
Test de Student		non significatif	0,1 > p > 0,05	0,02 > p > 0,01	p < 0,01	non significatif
Tétrahydroaldostérone	43,5 ± 17	40,5 ± 20	67,3 ± 35	80 ± 58	93,5 ± 65	45 ± 18
Test de Student		non significatif	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,001	non significatif

TABLEAU III

Évolution de la natriurèse et de la kaliurèse exprimée en meq/24h

	0	1	2	3	4	5
Sodium	140,4 ± 31	142 ± 36	134 ± 28,5	145 ± 23	155 ± 20	161 ± 28,5
Test de Student		non significatif				
Potassium	53,4 ± 10	54,7 ± 10	54,6 ± 10	59 ± 10	67 ± 9	53 ± 11
Test de Student		non significatif	non significatif	non significatif	0,05 > p > 0,02	non significatif

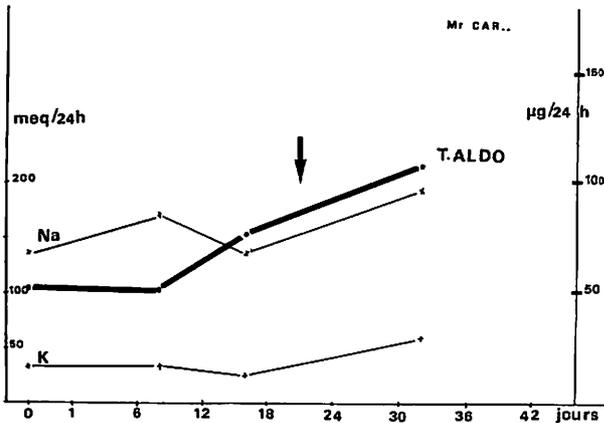


FIG. 1

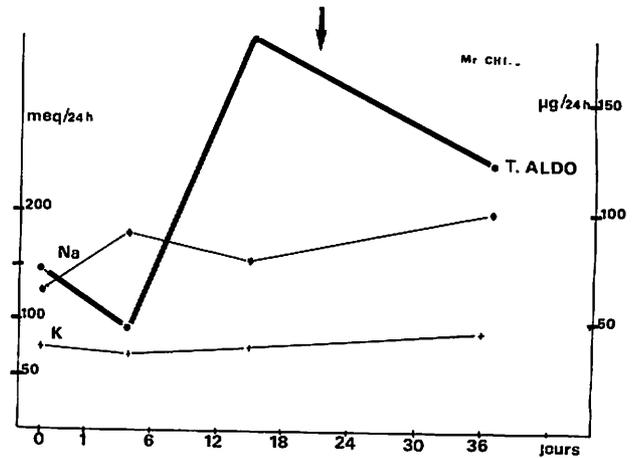


FIG. 2

ficative du sodium urinaire par rapport à la période 0 et il n'existe pas de corrélation entre l'aldostéronurie et la natriurie.

Ces faits s'accordent mal avec ce que l'on sait du rôle physiologique de l'aldostérone sur l'excrétion sodée. Ils peuvent cependant être facilement expliqués si l'on reprend l'étude de la natriurèse sur chaque cas individuel.

On retrouve alors la séquence d'évènements suivante : hyperaldostéronisme → baisse de la natriurie → remontée du sodium urinaire par un processus connu sous le nom « d'échappement » [3].

Au cours de la période 2 pendant laquelle l'hyperaldostéronisme s'installe, on a enregistré, selon les individus, soit la période de rétention sodée, soit, déjà, la période d'échappement.

10 cas sur 27 sont en période de rétention sodée, d'ailleurs modérée. Cette période 2 recouvrant deux phénomènes successifs et opposés, il était donc normal de ne pas trouver de variations significatives de la moyenne des natriuries par rapport à la période 0 et aucune corrélation entre sodium et aldostérone.

En ne reprenant que les 10 cas, qui, dans la période 2, sont en rétention sodée, on met en évidence une baisse significative de la natriurie et une corrélation entre celle-ci et la tétrahydroaldostérone urinaire (Tableau IV).

— Les moyennes du sodium en fin de période 2 et en période 3

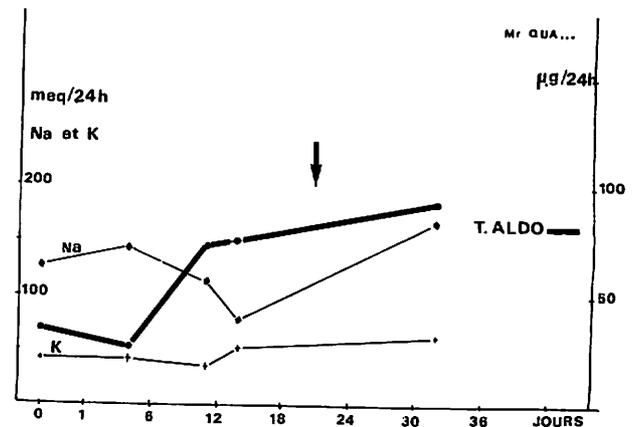


FIG. 3

TABLEAU IV

Évolution de la natriurèse et de la tétrahydroaldostérone sur 10 cas en période 2

	0	2
Sodium (meq/24h)	175,5	120
Tétrahydroaldostérone ((µg/24h))	42 ± 16	83 ± 40
Test de Student		0,05 > p > 0,02

ne sont plus modifiées par rapport à la période 0 et l'absence de corrélation entre l'aldostéronurie et la natriurie apporte la preuve d'un échappement de l'organisme à l'action de l'aldostérone.

— Pour la kaliurèse, le schéma observé est légèrement différent : si l'élimination du potassium augmente légèrement cette augmentation n'est significative qu'en période 4 quand l'hyperaldostéronisme est à son maximum. Il n'y a pas d'échappement et en période 4 il existe une corrélation entre la kaliurie et l'aldostéronurie.

— L'étude du rapport Na/K dans les différentes périodes permet de souligner le phénomène d'échappement qui apparaît souvent à cheval entre les périodes 2 et 3.

— Quant à l'élimination du magnésium :

Son augmentation est significative au moment où la diurèse est la plus élevée (période 3).

L'augmentation observée peut être mise sur le compte de la teneur de l'eau de Vittel en magnésium, sans que l'on puisse toutefois éliminer une action de l'hyperaldostéronisme. Cette action est connue et est identique à celle exercée sur le potassium mais il faut remarquer qu'à la période 4, l'hyperaldostéronisme persiste alors que le taux de magnésium urinaire a diminué [4].

TABLEAU V

Évolution du magnésium urinaire exprimé en mg/24h

	0	1	2	3	4	5
	109 ± 35	120 ± 13	126 ± 20	143,2 ± 18	111 ± 18	61 ± 30
Test de Student		Non significatif	Non significatif	p = 0,05	Non significatif	Non significatif

### DISCUSSION

Ce travail apporte sur un nombre suffisant de cas des résultats qui permettent de proposer un mécanisme de réponse de l'organisme à la cure de diurèse et d'en déduire quelques réflexions pratiques [5, 6, 7, 8].

TABLEAU VI

Séquence des modifications observées avec leur fréquence sur les 27 cas étudiés

Hypoaldostéronisme	16 cas	Période 1
Hyperaldostéronisme	26 cas	Périodes 2-3-4
Baisse de la natriurèse	18 cas	Périodes 1-2
Échappement	18 cas	Périodes 2-3
Kaliurie augmentée	19 cas	Périodes 3-4

Le Tableau VI résume les modifications observées avec leur fréquence. L'examen des figures 1, 2, 3 est particulièrement démonstratif de la séquence des événements que nous proposons : sous l'effet de la charge hydrique, l'organisme développe une hypervolémie qui a un double effet immédiat : la freination du système rénine-angiotensine et l'augmentation de la natriurèse par diminution vraisemblable de la réabsorption tubulaire proximale. La perte sodée induit un hyperaldostéronisme qui annule la tendance à l'hypoaldostéronisme primitif induit par l'hypervolémie et cet hyperaldostéronisme devient un élément constamment retrouvé. Il est souvent modéré. Il persiste après l'arrêt de la cure jusqu'à 20 jours. Il entraîne une rétention sodée jamais inquiétante et dans tous les cas passagère. Par contre, la kaliurie s'élève progressivement et persiste tant que demeure l'hyperaldostéronisme.

Du point de vue clinique, il faut donc bien souligner que la cure de diurèse reste avant tout une cure hydrique et que son aspect natriurétique est très secondaire. En aucun cas la cure ne présente les inconvénients des diurétiques qui induisent un hyperaldostéronisme plus élevé et qui provoquent après leur arrêt une rétention sodée secondaire, sans phénomène d'échappement et une fuite potassique.

Pendant le fait de trouver une diminution accrue de po-

tassium persistante après la cure nous semble une justification supplémentaire à la durée de la cure et une explication de la fatigue présentée par certains sujets. Un contrôle de la kaliémie dans les cas de fatigue prolongée et éventuellement la correction d'une hypokaliémie pourrait utilement être envisagée.

### RÉSUMÉ

Sur 27 sujets en cure de diurèse à Vittel, les auteurs ont étudié les conséquences de la prise d'eau sur le métabolisme hydro électrolytique appréciées sur les paramètres suivants : aldostérone urinaire (libérée à pH<sub>1</sub> et tétrahydroaldostérone) — sodium — potassium et diurèse.

Les résultats obtenus à différentes périodes de la cure et après cure, sont comparés à ceux de l'avant cure.

Le fait dominant est l'installation progressive et constante (96 % des cas) d'un hyperaldostéronisme secondaire à partir du 6<sup>e</sup> jour de cure, et son maintien, jusqu'à 18 jours après l'arrêt de la cure.

On note une augmentation significative des moyennes de l'aldostéronurie : du 6<sup>e</sup> au 12<sup>e</sup> jour (p < 0,01), du 12<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> jour (p < 0,01), du 21<sup>e</sup> au 29<sup>e</sup> jour (p < 0,001).

Les valeurs moyennes de l'aldostéronurie pH<sub>1</sub> passent de 7,8 µg par 24 heures avant cure à 12,2 µg, 12,4 µg et 13,5 µg. Les valeurs moyennes de la tétrahydroaldostéronurie passent de 43,5 µg par 24 heures à 67,3 µg, 80 µg et 93,5 µg.

Cet hyperaldostéronisme peut s'expliquer par la déplétion sodée liée à l'augmentation de la diurèse (corrélation significative : 0,02 > p > 0,001 du 1<sup>er</sup> au 6<sup>e</sup> jour).

Cherchant à apprécier les conséquences de cet hyperaldostéronisme, les auteurs ont mis en évidence une action efficace de l'aldostérone du 6<sup>e</sup> au 12<sup>e</sup> jour, avec diminution du rapport Na/K puis un phénomène d'échappement, permettant à l'excrétion sodée, de se libérer de l'action de l'aldostérone. Par contre, l'excrétion du potassium continue à augmenter (moyenne significativement augmentée) tant que persiste l'hyperaldostéronisme.

Cette hyperkaliurie et l'hypokaliémie vraisemblable qu'elle entraîne, pourraient expliquer la fatigue présentée par certains sujets en fin de cure. Elle est une indication à ne pas prolonger la cure de diurèse au delà du 21<sup>e</sup> jour.

Tous les paramètres étudiés reviennent à la normale 20 jours après la fin de la cure.

### SUMMARY

The effects of Vittel's thermal water treatment on the metabolism of electrolytes were studied on 27 subjects. The following parameters were assayed : urinary aldosterone (freed

at pH<sub>i</sub> and tetrahydroaldosterone), sodium, potassium and diuresis. Results during and after treatment are compared to those obtained before any treatment was started. The major finding was a progressive and persistent (96 % of the patients studied) secondary hyperaldosteronism as from the sixth day of treatment until 18 days post treatment.

A significant increase in urinary aldosterone pH<sub>i</sub> was observed as a function of time : 7.8 µg/24 h (before treatment), 12.1 µg/24 h p < 0,01, (day 6 to 12), 12.4 µg/24 h (day 12 to 20), 13.5 µg/24 h (day 20 to 29).

During the same period of time urinary tetrahydroaldosterone varied as follows 43.5 µg/24 h, 67.3 µg/24 h, 80 µg/24 h, and 93.5 µg/24 h. This hyperaldosteronism was well correlated (0,02 > p > 0,001 between day 1 to 6) to a sodium depletion itself correlated to diuresis.

The consequences of this hyperaldosteronism were analysed by the authors who pointed out a positive action of aldosterone from day 6 to 12 with a decrease of Na/K followed by a period where sodium excretion escaped aldosterone action. However, potassium excretion increased as long as hyperaldosteronism was maintained.

This increase in urinary potassium can probably account for the decrease in plasma potassium and could explain the state of fatigue which is presented by the patients at the end of a thermal water treatment.

Such treatment, therefore, should not be prolonged for more than 21 days. After 20 days post treatment all parameters studied returned to normal.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. LEGRAND J.-C., LEGRAND S., PELOU A., THOMAS E., THOMAS J., DESGREZ P. — Cure de diurèse à Vittel et aldostéronurie. *Presse therm. clim.*, 1977, 114, n° 1.
2. DELASALLE A., CESSÉLIN F., CARAYON A., LEGRAND S., ANTREASSIAN J., LAGOGUEY A., LEGRAND J.-C., DESGREZ P. — Radio immunological determination of urinary tetrahydroaldosterone. *Steroids*, 1977, 29, 6.
3. AUGUST J.T., NELSON D.H., THORN G.W. — Response of normal subjects to large amounts of aldosterone. *J. Clin. Invest.* 1958, 37, 1549.
4. HORTON R., BIGLIERI E.G. — Effect of aldosterone on the metabolism of magnesium. *J. Clin. Endocr.* 1962, 22, 1187.
5. BARTTER F.C., LIDDLE G.W., DUNCAN L.E., BARBER J.K., DELEA C.S. — The regulation of aldosterone secretion in Man : the role of fluid volume. *J. Clin. Invest.*, 1956, 35, 1306.
6. VANDER A.J., MALVIN R.L., WILDE W.S., LAPIDES J., SULLIVAN L.P., McMURRAY V.M. — Effects of adrenalectomy and Aldosterone on Proximal and Distal Tubular Sodium Reabsorption. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)*, 1958, 99, 323.
7. PURJESZ I., URBAN Gy. — Water Load and Aldosterone Secretion. *Acta Med. Acad. Sci. Hung.*, 1962, 18, 213.
8. PURJESZ I., HUTNER. — Effect of Protacted Water loading on the Adrenal Cortex of the Rat. *Lancet*, 1964, 1, 885.

### INFLUENCES DE LA CURE DE VITTEL SUR LA FRÉQUENCE DES COLIQUES NÉPHRÉTIQUES CHEZ LES SUJETS ATTEINTS DE LITHIASÉ RÉNALE ET SUR LA DURÉE DES ARRÊTS DE TRAVAIL DES LITHIASIQUES ENQUÊTE STATISTIQUE

J. SERANE, J. THOMAS, A.-M. DELABROISE et P. DESGREZ  
avec la collaboration  
de R. MAIRE, J.-L. RUAULT et R. BAUER

#### INTRODUCTION

La lithiasé rénale est une des indications les plus spécifiques de la cure de Vittel et ses effets ont été étudiés et rapportés par de nombreux auteurs.

Il apparaît toutefois évident que la cure thermique doit se plier comme c'est le cas pour les autres domaines de la médecine, aux exigences des expertises répondant aux nouvelles normes statistiques et qu'elle ne saurait échapper au scepticisme actuel, parfois un peu trop systématique.

Il nous a paru important, dans cette optique, de nous pencher sur deux données fondamentales et assez schématiques de la maladie lithiasique, à savoir les crises de coliques néphrétiques et les jours d'arrêt de travail en appréciant ces deux données avant et après cure thermique à Vittel. Nous avons pour cela défini un programme d'expertise en établissant un protocole en collaboration avec une équipe de statisticiens (\*). Il a été convenu dans ce programme pré-établi : — qu'un interrogatoire serait pratiqué pendant la saison thermique de 1977 et porterait sur des lithiasiques suivis par un certain nombre de médecins de la station, et que l'enquête serait réalisée par un seul et même médecin, très averti des problèmes de la lithiasé rénale ;

— que les patients retenus seraient ceux qui avaient fait une première cure soit en 1974, soit en 1975, soit en 1976 ; — qu'il n'y aurait pas de distinction particulière entre les diverses variétés de lithiasé rénale, que les sujets soient atteints de lithiasé oxalique, la plus fréquente, de lithiasé urique, ou de lithiasé phosphatique en précisant d'emblée que pour cette dernière variété les crises de coliques néphrétiques sont dans l'ensemble plus rares et les jours d'arrêt de travail volontiers plus importants en raison des interventions chirurgicales difficiles auxquelles sont exposés ces sujets du fait de l'aspect coralliforme de leurs calculs.

Bien entendu, tous les résultats de cette enquête ont été soumis à l'ordinateur et traités par l'analyse systématique selon les règles actuelles de la statistique.

Notre effectif est relativement limité, parce que nous projetions également une enquête sur la fréquence des récidives et des extensions des calculs urinaires après cure, ce qui fera l'objet d'une publication ultérieure. Pour ce, nous avons décidé d'éliminer systématiquement tous les sujets lithiasiques venant en cure et n'ayant pas eu d'examen radiographique dans les six mois précédant la cure.

Nous envisageons successivement les chapitres suivants dans l'exposé de nos résultats :

(\*) *Consultants Associés, 1, rue Cler, 75007 Paris.*

- effets de la cure de Vittel sur la fréquence des crises de coliques néphrétiques ;
- effets sur le nombre de jours d'arrêt de travail ;
- nous avons prévu un chapitre spécial qui nous a paru très important, et qui est celui des résultats obtenus chez les curistes qui, après leur cure (la première), n'avaient pas modifié leur ingestion hydrique et n'avaient pas suivi de traitement pharmaceutique particulier.

\*\*

#### I. - ÉTUDE DE L'INFLUENCE DE LA CURE DE VITTEL SUR LA FRÉQUENCE DES CRISES DE COLIQUES NÉPHRÉTIQUES

Le protocole établi dans les conditions que nous venons évoquer, a permis d'étudier 196 cas (110 hommes : 56 % et 86 femmes : 44 %), la répartition en fonction de l'année de la première cure étant la suivante :

- 1<sup>re</sup> cure effectuée en 1974 : 49 cas,
- 1<sup>re</sup> cure effectuée en 1975 : 100 cas,
- 1<sup>re</sup> cure effectuée en 1976 : 47 cas.

Nous envisagerons successivement les résultats globaux d'une première cure, d'une deuxième cure, d'une troisième cure, sur la fréquence des crises de coliques néphrétiques. Il convient de préciser ce que nous entendons par crises

de coliques néphrétiques : nous avons bien défini au départ que nous ne retiendrons que les crises aiguës, caractérisées par leur extrême intensité avec obligation d'interrompre toute activité et par la nécessité d'une thérapeutique sédative majeure.

1) *Effets d'une première cure sur le nombre annuel de crises de coliques néphrétiques.*

Ces résultats correspondent donc à l'évolution du nombre des crises de coliques néphrétiques l'année avant la première cure et l'année succédant la première cure, que celle-ci ait eu lieu en 1974, en 1975 ou en 1976.

Les résultats sont rapportés sur les tableaux I et II.

On peut résumer l'ensemble de ces résultats de la manière suivante.

69 lithiasiques sur 196 n'avaient pas eu de crises de coliques néphrétiques avant la première cure, et l'année qui suivit cette première cure, 163 de ces lithiasiques n'ont pas fait de crises de coliques néphrétiques : tableau III : la différence est très hautement significative.

Le tableau IV rapporte les résultats globaux selon que les lithiasiques ont fait une à trois crises, quatre à six crises, sept à dix crises, ou plus de dix crises.

L'analyse du tableau I montre en outre que dans 5 cas seulement sur 193 (2,6 %), le nombre des crises de coliques

TABLEAU I

Année suivant la première cure	NOMBRE DE COLIQUES NÉPHRÉTIQUES L'ANNÉE PRÉCÉDANT LA PREMIÈRE CURE						TOTAL
	0	1 à 3	4 à 6	7 à 10	+ de 10	TOTAL	
0	65	79	12	4	3	163	
1 à 3	2	11	5	1	1	20	
4 à 6	2	1	3	2	2	10	
7 à 10	0	0	0	1	1	2	
+ de 10	0	0	0	0	1	1	
TOTAL	69	91	20	8	8	196	

TABLEAU II

Cure de Vittel. Résultats d'une première cure sur le nombre de crises de coliques néphrétiques (pourcentage des effectifs).

Année suivant la première cure	ANNÉE PRÉCÉDANT LA PREMIÈRE CURE						TOTAL
	0	1 à 3	4 à 6	7 à 10	+ de 10	TOTAL	
0	32,2	40,3	6,2	2,1	1,5	83,3	
1 à 3	1,0	5,6	2,6	0,5	0,5	10,2	
4 à 6	1,0	0,5	1,5	1,0	1,0	5,0	
7 à 10	0	0	0	0,5	0,5	1,0	
+ de 10	0	0	0	0	0,5	0,5	
TOTAL	35,2	46,4	10,3	4,1	4,0	100,0	

TABLEAU III

Cure de Vittel. Nombre de cas sans crises de coliques néphrétiques les années avant et après première cure sur un total de 196 cas étudiés.

	ANNÉE AVANT LA PREMIÈRE CURE	ANNÉE APRÈS LA PREMIÈRE CURE	p.
Nombre de cas sans crises de coliques néphrétiques	69	163	0,000...1

TABLEAU IV

Cure de Vittel. Effets de la première cure chez les sujets ayant eu des crises de coliques néphrétiques avant la première cure (effectif total : 196 cas).

NOMBRE ANNUEL DE CRISSES DE COLIQUES NÉPHRÉTIQUES	NOMBRE DE CAS L'ANNÉE AVANT LA PREMIÈRE CURE	NOMBRE DE CAS L'ANNÉE APRÈS LA PREMIÈRE CURE	p.
1 à 3	91	20	0,000...1
4 à 6	20	10	0,02
7 à 10	8	2	
+ de 10	8	1	

néphrétiques après la première cure a augmenté. Dans 110 cas sur 193 (56 %), il a diminué. Apparemment, dans 81 cas sur 196 (41,3 %), il n'a pas diminué mais sur ces 81 cas, on note que 65 cas n'avaient pas de crises avant la première cure (33,3 %) : on peut dire donc qu'approximativement dans  $41,3\% - 33,3\% = 10\%$  des cas, le nombre des crises n'a pas diminué.

La valeur moyenne du nombre annuel des crises de coliques néphrétiques a été calculée en prenant pour chaque classe les valeurs indiquées dans le tableau récapitulatif suivant :

NUMÉRO DE CLASSE	NOMBRE DE COLIQUES NÉPHRÉTIQUES	VALEUR DE LA CLASSE
1	0	0
2	1 à 3	2
3	4 à 6	5
4	7 à 10	8,5
5	+ de 10	15

Le chiffre moyen annuel de crises de coliques néphrétiques passe ainsi de 2,255 à 0,055 (différence hautement significative) (Tableau V).

TABLEAU V

Cure de Vittel. Nombre moyen de crises de coliques néphrétiques l'année avant la première cure et l'année qui suit la première cure (effectif global 196 cas) : différence significative  $p < 0,000...1$

	ANNÉE AVANT LA PREMIÈRE CURE	ANNÉE APRÈS LA PREMIÈRE CURE
Nombre moyen annuel de coliques néphrétiques	2,255	0,605

2) Effet d'une deuxième cure sur le nombre annuel de crises de coliques néphrétiques. Comparaison entre les résultats après une première cure et ceux après une deuxième cure.

Ces résultats correspondent donc aux sujets qui ont fait une première cure à Vittel en 1974, une seconde en 1975 et à ceux qui ont fait une première cure en 1975 et une deuxième cure en 1976.

Ces résultats sont rapportés dans les tableaux VI et VII.

Le tableau VI (effectifs) et le tableau VII (pourcentage des effectifs) montrent une réduction du nombre des crises de coliques néphrétiques qui porte surtout sur les cas où la fréquence après la première cure restait élevée.

Le tableau VI montre également que pour un effectif de 149 cas, on note que 10 fois (8 %) le nombre des crises a augmenté après la deuxième cure, que dans 110 cas, il n'y avait pas eu de crises de coliques néphrétiques avant la deuxième cure et que parmi les sujets qui avaient eu des crises avant la deuxième cure ( $149 - 110 = 39$ ), 22 ont vu le nombre de leurs crises diminuer soit dans 56 % de ces cas.

La valeur moyenne du nombre des crises de coliques néphrétiques passe de 0,742 à 0,405. La différence n'est pas statistiquement très significative ( $p = 0,10$ ) (Tableau VIII).

Si dans l'ensemble on enregistre une amélioration nouvelle par rapport aux effets de la première cure, les effets de la première cure, les effets de la deuxième cure ne sont pas statistiquement d'une signification absolue.

3) Effets d'une troisième cure sur le nombre annuel de crises de coliques néphrétiques.

L'effectif est ici de 49 cas.

Les résultats apparaissent sur le tableau IX des effectifs et sur le tableau X des pourcentages. Ces tableaux montrent notamment que sur 49 cas étudiés, il y a encore 10 cas où avant la troisième cure, le nombre des crises de coliques néphrétiques est entre 1 et 3 par an (25,6 %) et qu'il n'y en a plus que 3 (7,6 %) après la troisième cure. Ces tableaux montrent surtout qu'après la troisième cure, il n'y a plus de cas de lithiase où le nombre de crises de coliques néphrétiques dépasse 3 par an.

Le tableau XI montre qu'il y a une diminution nouvelle et cette fois significative du nombre moyen annuel de coliques néphrétiques, la valeur moyenne passant pour ce lot de 0,643 à 0,122 :  $p = 0,05$ .

Donc, au total de cette étude globale des effets de la cure de Vittel

Cure de Vittel. Résultats d'une deuxième cure sur le nombre annuel de crises de coliques néphrétiques (effectifs).

TABLEAU VI

	ANNÉE PRÉCÉDANT LA DEUXIÈME CURE						
	0	1 à 3	4 à 6	7 à 10	+ de 10	TOTAL	
Année suivant la première cure	0	11	7	0	0	128	
	1 à 3	5	3	1	1	19	
	4 à 6	0	0	0	0	0	
	7 à 10	0	0	0	0	0	
	+ de 10	0	0	0	1	1	
	TOTAL	120	16	10	2	1	149

TABLEAU VII

Cure de Vittel. Résultats d'une deuxième cure sur le nombre annuel de crises de coliques néphrétiques (pourcentage des effectifs).

	ANNÉE PRÉCÉDANT LA DEUXIÈME CURE						
	0	1 à 3	4 à 6	7 à 10	+ de 10	TOTAL	
Année suivant la deuxième cure	0	7,4	4,7	0	0	85,9	
	1 à 3	6,7	3,3	2,0	0,7	12,7	
	4 à 6	0	0	0	0	0	
	7 à 10	0	0	0	0	0	
	+ de 10	0	0	0	0,7	0,7	
	TOTAL	80,5	10,7	6,7	1,4	0,7	100,0

TABLEAU VIII

Cure de Vittel. Nombre moyen de coliques néphrétiques l'année avant et l'année après 2<sup>e</sup>me cure. Effectifs : 149 cas.  $p = 0,10$

Nombre moyen annuel de coliques néphrétiques	ANNÉE 2 <sup>e</sup> ME CURE	
	AVANT	APRÈS
	0,742	0,405

sur le nombre annuel des crises de coliques néphrétiques, on peut conclure que les résultats sont très favorables après la première cure.

L'amélioration apportée par une deuxième cure apparaît avec moins de netteté, ceci en grande partie du fait des très bons résultats de la première cure.

Après trois cures, les résultats sont excellents et l'amélioration des cas les plus graves est particulièrement frappante puisque après trois cures, on ne retrouve plus de sujets faisant plus de dix crises par an, et on n'en retrouve plus non plus faisant plus de trois crises par an, alors qu'avant une première cure on relevait 36 sur 106 cas = 18,7 % de sujets faisant plus de trois crises par an.

## II. - ÉTUDE DE L'INFLUENCE DE LA CURE DE VITTEL SUR LE NOMBRE ANNUEL DE JOURS D'ARRÊT DE TRAVAIL.

Cette enquête se justifiait au départ à un double point de vue, car d'une part si l'on devait constater à la fois une diminution du nombre des crises de coliques néphrétiques et une diminution du nombre des jours d'arrêt de travail, les deux paramètres se complétant, on pourrait mieux conclure à une amélioration clinique, car d'autre part la constatation éventuelle d'une diminution des jours d'arrêt de travail représenterait un avantage non seulement pour le malade mais également pour la collectivité, dont les charges sociales seraient d'autant diminuées.

Nous envisagerons les résultats avec le même plan que nous avons adopté pour le chapitre précédent, c'est-à-dire en fonction des effets d'une première, d'une deuxième et d'une troisième cure.

Les valeurs de classes utilisées pour le calcul des moyennes sont les suivantes (voir tableau ci-après) :

1) Effets d'une première cure sur le nombre annuel de jours d'arrêt de travail.

Les résultats sont représentés par les tableaux XII et XIII. Ces tableaux montrent les faits suivants :

NUMÉRO DE CLASSE	NOMBRE DE JOURS D'ARRÊT DE TRAVAIL	VALEUR DE CLASSE
1	0	0
2	1 à 5	3
3	6 à 15	10,5
4	16 à 30	23
5	31 et +	45

soit 10,7 % qui, ayant eu des arrêts de travail avant la cure ont eu le même nombre de jours d'arrêt de travail après la cure.

Ce qui paraît plus important encore, c'est l'analyse de certains paramètres du tableau XII. On note en effet que le nombre de cas sans jours d'arrêt de travail est passé l'année avant la cure et l'année après la cure de 61 à 156 : tableau XIV.

Pour ceux qui avaient eu des arrêts de travail avant la première cure, la répartition avant et après cure se schématise ainsi : tableau XV.

TABLEAU IX

Cure de Vittel. Résultats d'une troisième cure sur le nombre annuel de crises de coliques néphrétiques (effectifs).

	ANNÉE PRÉCÉDANT LA TROISIÈME CURE						TOTAL
	0	1 à 3	4 à 7	7 à 10	+ de 10		
Année suivant la troisième cure	0	36	9	0	0	1	46
	1 à 3	2	1	0	0	0	3
	4 à 7	0	0	0	0	0	0
	7 à 10	0	0	0	0	0	0
	+ de 10	0	0	0	0	0	0
	TOTAL	38	10	0	0	1	49

TABLEAU X

Cure de Vittel. Résultats d'une troisième cure sur le nombre de crises de coliques néphrétiques. (Pourcentage des effectifs).

	ANNÉE PRÉCÉDANT LA TROISIÈME CURE						TOTAL
	0	1 à 3	4 à 6	7 à 10	+ de 10		
Année suivant la troisième cure	0	73,5	18,4	0	0	2,0	93,9
	1 à 3	4,1	2,0	0	0	0	6,1
	4 à 6	0	0	0	0	0	0
	7 à 10	0	0	0	0	0	0
	+ de 10	0	0	0	0	0	0
	TOTAL	77,6	20,4	0	0	2,0	100,0

- 9 fois sur 196 (4,6 %), la durée d'arrêt de travail a été plus longue l'année après la première cure que l'année avant la première cure ;
- 117 fois sur 196 (59,7 %), il y a eu diminution du nombre des jours d'arrêt de travail l'année qui a suivi la première cure ;
- apparemment, dans  $70/196 = 35,7\%$  des cas, il n'y a pas eu de modification du nombre d'arrêt de travail, mais si l'on tient compte du fait que sur ces 70 cas, 55 au départ ne comportaient pas d'arrêt de travail et que pour ces 55 cas, il y eut 6 fois des arrêts de travail après la première cure, c'est donc grossièrement  $70 - (55 - 6) = 21/196$ ,

TABLEAU XI

Cure de Vittel. Nombre moyen annuel de coliques néphrétiques par an, l'année avant 3<sup>ème</sup> cure et l'année après 3<sup>ème</sup> cure. Différence significative au seuil.  $p = 0,05$ .

	AVANT 3 <sup>ème</sup> CURE	APRÈS 3 <sup>ème</sup> CURE
Nombre moyen de coliques néphrétiques	0,643	0,122

TABLEAU XII

Cure de Vittel. Résultats de la première cure sur le nombre annuel de jours d'arrêt de travail (effectifs).

		ANNÉE PRÉCÉDANT LA PREMIÈRE CURE					
		0	1 à 5	6 à 15	16 à 30	31 et +	TOTAL
Année suivant la première cure	0	55	16	28	28	29	156
	1 à 5	0	1	3	2	1	7
	6 à 15	3	0	3	2	6	14
	16 à 30	2	0	0	2	2	6
	31 et +	1	2	1	0	9	13
	TOTAL	61	19	35	34	47	196

TABLEAU XIII

Cure de Vittel. Résultats de la première cure sur le nombre annuel de jours d'arrêt de travail (pourcentage des effectifs).

		ANNÉE PRÉCÉDANT LA PREMIÈRE CURE					
		0	1 à 5	6 à 15	16 à 30	31 et +	TOTAL
Année suivant la première cure	0	28,1	8,2	14,3	14,3	14,8	79,7
	1 à 5	0	0,5	1,5	1,0	0,5	3,5
	6 à 15	1,5	0	1,5	1,0	3,1	7,1
	16 à 30	1,0	0	0	1,0	1,0	3,0
	31 et +	0,5	1,0	0,5	0	4,7	6,7
	TOTAL	31,1	9,7	17,8	17,3	24,1	100,0

TABLEAU XIV

Cure de Vittel. Effets de la première cure : nombre de cas sans arrêt de travail l'année avant et l'année après la première cure (effectif total étudié : 196 cas).

	ANNÉE AVANT LA PREMIÈRE CURE	ANNÉE APRÈS LA PREMIÈRE CURE	p
Nombre de cas sans arrêt de travail	61	156	0,001

Ainsi, chaque fois le nombre des cas d'arrêt de travail, quelle que soit l'importance de celui-ci au départ, diminue de manière significative après la cure.

Globalement, le nombre moyen de jours d'arrêt de travail pour 196 cas étudiés, passe de 15,27 à 4,08. La différence est très significative :  $p < 0,000...1$  : tableau XVI.

2) Effets d'une deuxième cure sur le nombre annuel de jours d'arrêt de travail.

TABLEAU XV

Cure de Vittel. Effets de la première cure de Vittel chez les lithiasiques ayant eu des arrêts de travail l'année précédant la première cure (effectif global : 196 cas).

NOMBRE ANNUEL DE JOURS D'ARRÊT DE TRAVAIL	NOMBRE DE CAS L'ANNÉE AVANT LA PREMIÈRE CURE	NOMBRE DE CAS L'ANNÉE APRÈS LA PREMIÈRE CURE	p
de 1 à 5	19	7	0,02
de 6 à 15	35	14	0,01
de 16 à 30	34	6	0,001
31 et +	47	13	0,001

Les résultats de la deuxième cure portent sur un effectif global de 149 cas. Ils sont schématisés sur les tableaux XVII et XVIII.

La valeur moyenne globale du nombre des jours d'arrêt de travail passe pour ces 149 cas de 5,57 à 2,26 (différence significative,  $p = 0,01$ ). On voit qu'ainsi la réduction du

TABLEAU XVI

*Cure de Vittel. Effets de la première cure de Vittel sur le nombre de jours d'arrêt de travail (effectif global : 196 cas).*

	ANNÉE AVANT LA PREMIÈRE CURE	ANNÉE APRÈS LA PREMIÈRE CURE	
Nombre moyen annuel de jours d'arrêt de travail	15,27	4,08	0,000...1

TABLEAU XVII

*Cure de Vittel. Résultats d'une deuxième cure sur le nombre annuel de jours d'arrêt de travail (effectifs).*

	ANNÉE PRÉCÉDANT LA DEUXIÈME CURE						TOTAL
	0	1 à 5	6 à 15	16 à 30	31 et +		
Année suivant la deuxième cure	0	106	3	7	4	6	126
	1 à 5	4	2	1	1	1	9
	6 à 15	2	0	5	1	0	8
	16 à 30	0	0	0	0	2	2
	31 et +	1	0	0	0	3	4
	TOTAL	113	5	13	6	12	149

TABLEAU XVIII

*Cure de Vittel. Résultats d'une deuxième cure sur le nombre annuel de jours d'arrêt de travail (pourcentage des effectifs).*

	ANNÉE PRÉCÉDANT LA DEUXIÈME CURE						TOTAL
	0	1 à 5	6 à 15	16 à 30	31 et +		
Année suivant la deuxième cure	0	71,1	2,0	4,7	2,7	4,0	84,5
	1 à 5	2,7	1,3	0,7	0,7	0,7	6,1
	6 à 15	1,3	0	3,4	0,7	0	5,4
	16 à 30	0	0	0	0	1,3	1,3
	31 et +	0,7	0	0	0	2,0	2,7
	TOTAL	75,8	3,3	8,8	4,1	8,0	100,0

nombre des arrêts de travail, qui est extrêmement importante après la première cure, l'est moins après la deuxième, du fait même des résultats de la première cure.

3) *Effets d'une troisième cure sur le nombre annuel des jours d'arrêt de travail.*

Les résultats de la troisième cure sont rapportés sur les tableaux XIX et XX. L'effectif global est de 49 cas.

La valeur moyenne globale du nombre de jours d'arrêt de travail par année est pour ces 49 curistes de 4,60 avant la

troisième cure et de 2,95 après la troisième cure (différence non significative).

*De cette étude sur les jours d'arrêt de travail, il ressort surtout que c'est après la première cure que l'amélioration est franche, et après les cures suivantes, les jours d'arrêt de travail s'approchent vraisemblablement de la moyenne de celle d'une population normale. On peut remarquer d'ailleurs en retenant seulement les cas où il n'y a pas eu d'arrêt de travail, les résultats globaux suivants : tableaux XXI.*

TABLEAU XIX

Cure de Vittel. Résultats d'une troisième cure sur le nombre annuel de jours d'arrêt de travail (effectifs).

Année suivant la troisième cure	ANNÉE PRÉCÉDANT LA TROISIÈME CURE						TOTAL
	0	1 à 5	6 à 15	16 à 30	31 et +		
0	65,3	10,2	8,2	0	4,1	87,8	
1 à 5	0	0	0	0	0	0	
6 à 15	2,0	0	2,0	2,0	0	6,0	
16 à 30	0	0	0	0	2,0	2,0	
31 et +	4,1	0	0	0	0	4,1	
TOTAL	71,4	10,2	10,2	2,0	6,1	100,0	

TABLEAU XX

Cure de Vittel. Résultats d'une troisième cure sur le nombre annuel de jours d'arrêt de travail (pourcentage des effectifs).

Année suivant la troisième cure	ANNÉE PRÉCÉDANT LA TROISIÈME CURE						TOTAL
	0	1 à 5	6 à 15	16 à 30	31 et +		
0	32	5	4	0	2	43	
1 à 5	0	0	0	0	0	0	
6 à 15	1	0	1	1	0	3	
16 à 30	0	0	0	0	1	1	
31 et +	2	0	0	0	0	2	
TOTAL	35	5	5	1	3	49	

III. - ÉTUDE DE L'INFLUENCE DE LA CURE DE VITTEL SUR LA FRÉQUENCE DES CRISES DE COLIQUES NÉPHRÉTIQUES ET SUR LA DURÉE ANNUELLE DES ARRÊTS DE TRAVAIL CHEZ LES CURISTES N'AYANT PAS CONSOMMÉ DE MÉDICAMENTS ET N'AYANT PAS MODIFIÉ LEURS INGESTIONS HYDRIQUES AVANT ET APRÈS LA CURE

Dans le protocole établi avec l'équipe de statisticiens avant la réalisation de ce travail, nous avons prévu d'interroger les curistes sur leur consommation ou non de médicaments, et sur leur modification ou non de leur consommation hydrique, l'année avant la cure de Vittel et l'année après la cure.

Il était ainsi dans notre intention d'essayer de répondre si, dans la mesure où une amélioration des résultats d'ensemble était enregistrée, et nous venons de voir qu'elle l'a été, cette amélioration était à attribuer à la cure elle-même, ou si elle était le résultat d'une orientation thérapeutique nouvelle, ou si encore elle relevait plus spécialement du seul fait souvent évoqué par les esprits sceptiques, d'une modification dans le régime des ingestions hydriques. Il est bien évident que l'augmentation des quantités de boissons et par conséquent du volume de la diurèse, est une des bases non discutée du traitement de la lithiase rénale.

TABLEAU XXI

Cure de Vittel. Pourcentage de cas où il n'y a pas de jours d'arrêt de travail dans l'année.

	POURCENTAGE
Avant première cure	31,1 %
Après première cure	79,7 %
Après deuxième cure	84,5 %
Après troisième cure	87,8 %

Nous avons pour l'appréciation de ce problème, repris les mêmes études qu'antérieurement sur la fréquence des coliques néphrétiques et sur les jours d'arrêt de travail, mais en nous adressant à une population qui se définissait ainsi sur le plan statistique :

- pas de traitement médical pharmaceutique de fond ni l'année avant la première cure, ni l'année après la première cure ;
- pas de modification dans le volume des ingestions hydriques ni l'année avant la première cure, ni l'année après la première cure.

TABLEAU XXII

*Cure de Vittel. Nombre annuel de coliques néphrétiques les années avant et après une première cure chez des sujets ne prenant pas de médicaments et ne modifiant pas quantitativement leurs ingestions hydriques.*

ANNÉE DE PREMIÈRE CURE		NOMBRE ANNUEL DE COLIQUES NÉPHRÉTIQUES						
		0	1 à 3	4 à 6	7 à 10	+ 10	m	p
1974	avant cure	8	18	5	3	1	2,8	0,01
	après cure	26	5	4	0	0	0,86	
1975	avant cure	20	37	9	1	1	2,04	0,001
	après cure	58	5	4	1	0	0,566	
1976	avant cure	15	8	2	1	0	1,33	0,01
	après cure	24	2	0	0	0	0,15	

TABLEAU XXIII

*Cure de Vittel. Nombre annuel de jours d'arrêt de travail les années avant et après une première cure chez des sujets ne prenant pas de médicaments et ne modifiant pas leurs ingestions hydriques.*

ANNÉE DE PREMIÈRE CURE		NOMBRE ANNUEL DE JOURS D'ARRÉG DE TRAVAIL						
		0	1 à 5	6 à 15	16 à 30	+ 31	m	p
1974	avant cure	8	3	6	6	12	19,03	0,001
	après cure	24	1	4	2	4	6,94	
1975	avant cure	20	9	16	14	9	12,6	0,00001
	après cure	57	1	6	1	3	2,99	
1976	avant cure	11	0	1	4	10	18,56	0,0001
	après cure	24	2	0	0	0	0,23	

Ce sont les résultats enregistrés pour ce lot de lithiasiques que nous rapportons dans ce troisième chapitre.

1) *Comportement des crises de coliques néphrétiques avant et après première cure chez les sujets non traités et ne modifiant pas leurs ingestions hydriques.*

Les résultats figurent dans le tableau XXII. On constate qu'ainsi quelle que soit l'année de la première cure, le nombre moyen annuel des crises de coliques néphrétiques diminue de manière hautement significative.

Si l'on regroupe l'ensemble des résultats pour un effectif total de 129 cas, les valeurs moyennes passent de 2,10 à 0,56 différence hautement significative,  $p = 0,00001$ .

2) *Nombre de jours d'arrêt de travail les années avant et après une première cure, chez les sujets non traités et ne modifiant pas leurs ingestions hydriques.*

Les résultats figurent dans le tableau XXIII.

On constate que dans tous les cas, le nombre moyen de jours d'arrêt de travail diminue de manière hautement significative l'année après la cure.

Pour l'effectif global (129 cas) obtenu en regroupant les années 1974, 1975 et 1976, le nombre moyen de jours d'arrêt de travail les années avant et après première cure, passe de 15,56 à 3,49 : différence très significative,  $p = 0,00001$ .

## CONCLUSIONS

Cette enquête s'est voulue intentionnellement schématique puisqu'elle n'a exploré que deux paramètres, mais qui nous ont paru fondamentaux au départ, en fait de lithiasie rénale, pour juger de l'influence éventuelle sur cette affection de la cure de Vittel.

Le premier élément est clinique, représenté par les crises de coliques néphrétiques. Si la crise elle-même n'est qu'un symptôme et ne saurait seule juger de la gravité de la maladie, c'est en fait pour le lithiasique la traduction principale de son affection, puisque c'est elle qu'il redoute le plus. La diminution de la fréquence des crises de coliques néphrétiques et l'espoir de leur disparition est pour la majorité des lithiasiques ce qu'ils attendent de la thérapeutique qu'on leur propose.

En ce qui concerne le critère, nombre annuel de jours d'arrêt de travail, nous l'avons dit, il a un double intérêt, celui de la représentation dans une certaine mesure de la gravité de la maladie, celui aussi de ses répercussions financières.

Au terme de cette enquête, il apparaît de manière statistiquement certaine que le nombre des crises de coliques néphrétiques diminue considérablement et ceci dès la première cure, et qu'après trois cures, dans l'immense majorité des cas, les crises de coliques néphrétiques ont totalement disparu, quelle que soit la gravité du tableau clinique au départ. Les mêmes conclusions statistiques s'imposent en ce qui concerne la réduction du nombre des jours d'arrêt de travail.

Mais surtout, cette enquête apporte la preuve que pour les mêmes quantités de boissons ingérées et sans aucun recours à un traitement médical de type pharmaceutique, les mêmes constatations favorables sont enregistrées après les cures. Cela prouve que la vieille notion de modification du terrain pathologique grâce à la cure, se vérifie, et que les constatations cliniques relevées depuis 150 ans par les Médecins de Vittel peuvent s'étayer sur les bases plus solides et satisfaisantes qu'apporte la statistique.

Il apparaît ainsi que la cure de Vittel est un moyen thérapeutique toujours valable de la lithiasie rénale, capable d'apporter souvent la guérison des malades, de faire disparaître leurs crises de coliques néphrétiques et de supprimer la crainte de leur réapparition, de réduire la consommation médicamenteuse représentée par le traitement de fond, sans vouloir toutefois le supprimer s'il s'avère nécessaire, et par le traitement des crises puisqu'elles ne se reproduisent plus, de réduire ou d'arrêter les perturbations professionnelles que représentent les arrêts de travail et leurs répercussions sociales et économiques.

\* \* \*

## RÉSUMÉ

Une enquête clinique a été entreprise pour juger de l'effet de la cure de Vittel sur les coliques néphrétiques des lithiasies rénales et sur la durée des arrêts de travail des lithiasiques.

Pour cela, un certain nombre de curistes ont subi au cours de l'été 1977, un interrogatoire systématique, selon un protocole précis établi d'avance en collaboration avec une équipe de statisticiens.

196 cas de lithiasies ont pu ainsi être étudiés. Les résultats se résument ainsi.

Avant une première cure, le nombre moyen annuel de crises de coliques néphrétiques est de 2,555. Il est de 0,605 l'année

après sa première cure ( $p = 0,000001$ ). Le nombre de lithiasiques n'ayant pas de crises de coliques néphrétiques avant la cure est de 69, et l'année après la cure de 163 ( $p = 0,00001$ ). Le regroupement des sujets selon la fréquence de 1 à 3, de 4 à 6, de 7 à 10, et de plus de 10 crises par an, montre que pour toutes ces classes, l'effectif diminue de manière statistiquement certaine.

Pour 149 cas, l'étude a été faite avant et après deuxième cure : le nombre moyen des crises annuelles passe de 0,742 à 0,405 ( $p = 0,10$ ). Après troisième cure (49 cas), le nombre moyen de crises passe de 0,643 à 0,122 ( $p = 0,05$ ).

Pour les mêmes effectifs de lithiasiques, le nombre annuel de jours d'arrêt de travail est avant et après première cure, respectivement de 15, 27 et de 4,08 ( $p = 0,000001$ ) avant et après deuxième cure de 5,57 et 2,26 ( $p = 0,01$ ), avant et après troisième cure de 4,6 et 2,95 (différence non significative).

Une étude portant sur 129 curistes n'ayant pas suivi de traitement après leur première cure et n'ayant pas changé leurs ingestions hydriques, montre que le chiffre annuel moyen de coliques néphrétiques est respectivement les années avant et après cure de 2,10 et 0,56 ( $p = 0,00001$ ) et le nombre annuel de jours d'arrêt de travail de 15,56 et 3,49 ( $p = 0,000001$ ).

Cette étude apporte ainsi la preuve statistique de l'efficacité de la cure de Vittel sur ces deux paramètres importants, l'un clinique, l'autre économique, de la lithiasie rénale.

[Travail de la Société de Médecine de Vittel et de l'Institut National d'Hydrologie et de Climatologie (Pr P. Desgrez et Pr J.-C. Legrand), C.H.U. Pitié-Salpêtrière, 91, bd de l'Hôpital, 75013 Paris]

## SUR L'ACTION VASODILATRICE DU DIOXYDE DE CARBONE INJECTÉ SOUS FORME GAZEUSE DANS LE TÉGUMENT DE L'HOMME

par Cl. COLIN (\*), D. LAGNEAUX et J. LÉCOMTE

L'administration sous-cutanée de dioxyde de carbone, sous son état gazeux, provoque, chez l'Homme, une vasodilatation localisée à l'endroit que le gaz infiltre. Celle-ci se traduit par une augmentation de la température mesurée « in situ » sur l'épiderme (DIJI et GREENFIELD, 1960) ainsi que par une élévation du contenu en oxygène du sang veineux, celle-ci témoignant — à métabolisme inchangé — d'un accroissement du débit sanguin tégumentaire (DUCHÈNE-MARULLAZ, 1952). Nous avons analysé cette vasodilatation à l'aide de la thermographie en infra-rouge (T.I.R.), les effets de l'administration d'autres gaz :  $N_2O$ ,  $O_2$  et air atmosphérique, étant étudiés à titre de contrôle.

(\*) Clinique d'Obstétrique et de Gynécologie, Institut Léon Fredericq, Physiologie humaine, normale et pathologique. Université de Liège, Belgique.

TECHNIQUES

Nos essais ont été conduits à l'Unité de Thermographie de la Clinique Gynécologique universitaire de Liège (Prof. R. LAMBOTTE), Service de Sénologie. Cette unité est équipée dans une salle thermostatée à 21 °C, d'une caméra à rayons infrarouges AGA 680, Thermovision médicale. Cette dernière fournit des clichés Polaroid noir et blanc. Sur ceux-ci figure une échelle des gris qui sert à l'estimation semi-quantitative des variations de température par rapport à une référence préalablement sélectionnée selon les caractéristiques du sujet en cause. Le dispositif thermographique permet également d'établir la courbe des isothermies comparatives.

La succession des clichés en fonction du temps donne à suivre les changements de la température cutanée, elle-même en relation directe avec la vascularisation locale.

Les déterminations de T.I.R ont été conduites chez 5 sujets adultes normaux, à diverses reprises, sous des conditions expérimentales variées. Le gaz choisi : N<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> ou air atmosphérique, a été administré dans la région médiane d'un des avant-bras, face antérieure. Le volume injecté est toujours inférieur à 55 ml, sous une pression initiale au maximum de 40 cm H<sub>2</sub>O. A intervalles réguliers, l'avant-bras est photographié en T.I.R et les clichés analysés soit par estimation, par rapport à l'échelle des gris, soit par ajustement d'une courbe isotherme « points chauds » par référence à une zone froide témoin.

L'épaisseur du tégument de l'avant-bras est telle qu'on peut pousser l'aiguille qui servira à l'injection du gaz, tantôt dans la profondeur, au sein de l'hypoderme (injection sous-cutanée) tantôt plus en surface, au contact de la zone sous-papillaire (injection intradermique). Chez certains sujets, la position de l'aiguille a été modifiée au cours-même de l'expérience. L'expression « sous-cutanée » fait référence aux injections profondes.

Quelques contrôles de la température épidermique ont

été effectués à l'aide d'une sonde thermocouple connectée à un thermomètre électrique *Ellab*, simultanément aux déterminations par T.I.R. De même, la présence ou l'absence d'érythème a été contrôlée lors de quelques essais par photographie en couleurs.

RÉSULTATS

1. L'administration sous-cutanée (profonde) d'air atmosphérique, à raison de 20 à 50 ml en une fois, distend et décolle la peau de l'avant-bras. En outre, le gaz fuse à distance vers le pli du coude et le poignet. Dans ces zones, de la crépitation neigeuse est perçue. De la douleur accompagne ces décollements : elle se transforme rapidement en un endolorissement qui rend plus sensibles les manipulations ultérieures. L'épiderme se couvre autour de l'aiguille d'un érythème léger qui disparaît en 2 à 3 min.

La T.I.R montre que la température de l'avant-bras diminue de 0,5 à 1 °C dans la zone autour de l'aiguille, dès la fin de l'injection. Elle récupère sa valeur de départ en 5 à 10 min. Aucun échauffement n'a jamais été décelé. La résorption de l'air sera complète après plusieurs heures pendant lesquelles le bras traité reste endolori.

2. L'administration profonde de N<sub>2</sub>O, à raison de 20 à 50 ml en une fois, provoque des modifications tégumentaires identiques à celles qu'entraîne l'air atmosphérique. Aucune variation de la température n'est décelée en T.I.R, à l'exception parfois d'une chute légère (-0,2 à 0,5 °C) dans les premières minutes qui suivent l'injection.

En injection plus superficielle, la distension tégumentaire qui soulève la zone de l'aiguille, est plus apparente et la douleur, plus intense ; apparaît un net érythème qui, néanmoins ne se prolonge jamais au-delà de 5 min.

3. L'administration profonde d'O<sub>2</sub> pur est suivie, outre de décollement et de douleur, d'un refroidissement de la région

TABLEAU I

Effets des injections tégumentaires de gaz au cours de quelques essais, choisis à titre d'exemples

ESSAIS	GAZ INJECTÉ ET VOIE	VOLUME (ml)	HAUSSE THERMIQUE				SIGNES ASSOCIÉS
			LATENCE (min)	Δ MAXIMUM	DELAI (min)	DISPARITION (min)	
1	CO <sub>2</sub> s.c	40	1	1° 5	6	20	pas d'érythème
	N <sub>2</sub> O s.c	40	-	-	-	-	
2	CO <sub>2</sub> s.c	40	1,30	2°	10	25	pas d'érythème
3	CO <sub>2</sub> s.c	40	2	1° 2	10	25	pas d'érythème
	CO <sub>2</sub> s.c	100	- 0° 5 après 2 min				
4	CO <sub>2</sub> s.c	40	2	2°	10	20	léger érythème
	CO <sub>2</sub> s.c	40	1	2°	10	20	
5	N <sub>2</sub> O s.c	40	-	-	-	-	-
	CO <sub>2</sub> s.p	40	30 sec	1° 5	10	20	érythème
	CO <sub>2</sub> s.c	40	1	1° 5	6	15	pas d'érythème
6	Air s.c	40	-	-	-	-	-
	CO <sub>2</sub> s.c	40	1	2° 5	6	15	pas d'érythème

s.c = sous-cutané, ou profond, s.p = intra-papillaire, ou superficiel.

infiltrée, de 1 à 2 °C. L'épiderme se décolore, laissant apparaître de larges plaques blanchâtres centrées sur le point d'injection. Le refroidissement, comme la décoloration, dure plus de 30 min. Il s'accompagne d'une perte des sensibilités tactiles et thermo-algésiques.

4. L'introduction profonde de CO<sub>2</sub> à raison de 50 ml sous une pression de 40 cm H<sub>2</sub>O, entraîne distension et décollement. Légèrement douloureux, celui-ci s'étend irrégulièrement vers les régions de moindre résistance mécanique : face antérieure du poignet et pli du coude essentiellement. Ces territoires sont le siège d'une crépitation neigeuse.

Ces mêmes territoires présentent après 2 à 3 min, une nette élévation thermique, décelable par la thermographie IR. La température du tégument évolue en fonction du temps comme la résorption du CO<sub>2</sub> : elle disparaît lorsque cette dernière est terminée (Tableau I). La température épidermique évolue comme les modifications observées en T.I.R : l'augmentation est la règle.

La réintroduction du CO<sub>2</sub> dans une région déjà traitée auparavant par celui-ci et qui avait réagi par une élévation de la température locale, est suivie d'une réaugmentation de cette dernière. Pareille ascension thermique peut être déclenchée à plusieurs reprises, jusqu'à 4 fois dans le courant d'un même après-midi (Fig. 1).

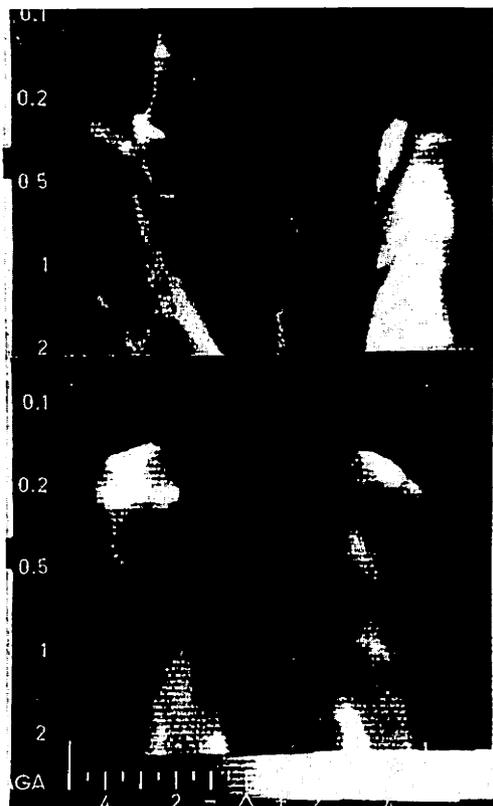


FIG. 1. — Montage de deux clichés successifs en T.I.R (température de référence : 34) l'inférieur avant, le supérieur 15 minutes après la 4<sup>e</sup> injection profonde de CO<sub>2</sub> dans l'avant-bras droit. L'échelle des gris permet d'estimer une augmentation de 2 °C de la température superficielle dans l'avant-bras traité par le CO<sub>2</sub>.

L'injection de 20 à 50 ml de CO<sub>2</sub> dans la zone préalablement infiltrée par O<sub>2</sub>, pour lors toujours refroidie, déclenche immédiatement une hausse de la température, accompagnée de la recoloration de l'épiderme.

L'injection superficielle du CO<sub>2</sub> entraîne localement un décollement plus important de la peau, qui provoque une douleur beaucoup plus aiguë et plus durable. Le gaz chemine à distance jusqu'au tégument du coude et du poignet, comme lors de son introduction profonde. Dans les minutes qui suivent, le tégument qui entoure le point d'injection, se couvre d'un érythème qui disparaît en 3 à 4 min. Bien visible à l'œil nu, il n'est cependant pas apparent sur les clichés en T.I.R. En 2 à 3 min, l'échauffement profond subséquent en empêche la détection. Celui-ci persiste alors que l'érythème a disparu.

5. Au cours-même des injections de CO<sub>2</sub>, deux syncopes émotionnelles sont survenues, provoquées par les sensations anormales liées au décollement de la peau. La première s'est déclenchée avant que les effets locaux du CO<sub>2</sub> ne soient apparents en T.I.R ; l'autre alors que l'échauffement était déjà bien visible. Elle s'est accompagnée d'un refroidissement rapide de l'avant-bras, avec effacement immédiat de la zone déjà échauffée. Lors de la récupération de l'état cardiovasculaire normal, la zone infiltrée de CO<sub>2</sub> a présenté une augmentation de la température, sans aucun érythème associé.

## DISCUSSION GÉNÉRALE

1. La vascularisation cutanée, remarquablement développée, varie selon les régions considérées. Il est possible cependant d'en donner, selon CHEVREMENT (1975), un schéma général. Cet auteur distingue, de la profondeur hyperdermique vers les papilles du derme : le réseau sous-dermique relié par des vaisseaux verticaux au réseau sub-papillaire, d'où montent des boucles inter-papillaires. Ces dernières, les plus superficielles, sont parfois accessibles à la capillaroscopie. Ces vaisseaux sont, dans leur ensemble, pourvus d'une riche innervation orthosympathique dont les récepteurs, situés sur les fibres musculaires lisses de leur média, sont de nature alpha.

En faisant varier la profondeur à laquelle le gaz est injecté, on peut atteindre préférentiellement soit dans la profondeur sous-cutané, le réseau sous-dermique, soit plus en surface par voie interdermique, le réseau sub-papillaire. Mais la diffusion rapide du gaz rend cette localisation élective très transitoire.

2. La température du tégument est en relation directe avec sa vascularisation : plus le débit sanguin est élevé, par diminution du tonus vasomoteur par exemple, plus la température de la peau se rapproche de celle du noyau. Il s'en suit qu'à température externe stabilisée à l'optimum thermique, la mesure de la température cutanée permet de connaître les variations éventuelles du débit sanguin, c'est-à-dire, à pression artérielle générale constante, l'état des résistances périphériques à ce débit.

3. Les résistances qui s'opposent au débit sanguin sont conditionnées de manière passive par la valeur de la pression transmurale (P<sub>tm</sub>) ; si la pression tissulaire, externe au vaisseau (P<sub>e</sub>), augmente alors que la pression hémodynamique reste stable (P<sub>i</sub>), la P<sub>tm</sub> (= P<sub>i</sub> - P<sub>e</sub>) diminue. Comme le rayon (r) du vaisseau est fonction de P<sub>tm</sub>, toute diminution de celle-ci a pour conséquence une chute de r, donc une élévation des résistances. Pareille chute de la P<sub>tm</sub> s'observe si un gaz est injecté sous pression élevée dans le tégument. Comme cette pression conditionne elle-même la distension de ces tissus,

par suite le volume gazeux qui y est introduit, et comme, réciproquement, plus le volume injecté est grand, plus la pression interne est élevée, on comprend pourquoi la température locale diminue lors des premières minutes qui suivent l'introduction sous-dermique d'un volume élevé de gaz sous forte pression. Nous avons observé pareil abaissement thermique après air et après O<sub>2</sub>. C'est probablement l'importance du volume de CO<sub>2</sub> injecté par NAMUR (1962) qui explique pourquoi cet auteur n'a pas observé de hausse thermique au niveau du tégument de la face antérieure de l'avant-bras (Fig. 2).

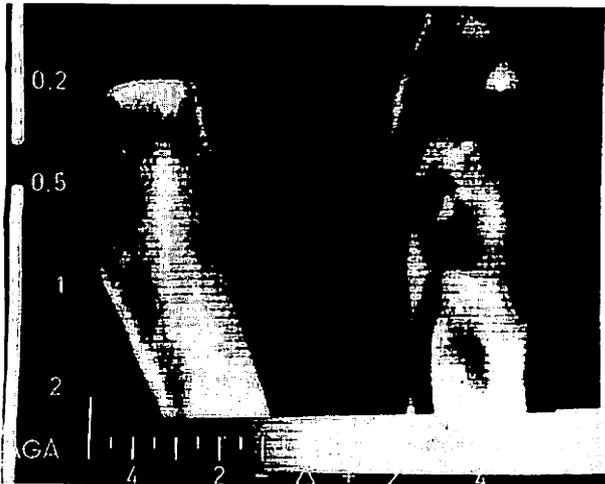


FIG. 2. — Refroidissement local 4 min après l'injection de CO<sub>2</sub> sous 45 cm H<sub>2</sub>O, dans la zone entourant le point d'injection (on aperçoit en noir, sur l'avant-bras gauche, la trace du tuyau et de l'aiguille d'injection, plus froids que le tégument) : température de référence : 33° ; Δ de température = 0,5° par division sur l'échelle des gris.

4. A P<sub>tm</sub> initialement inchangée, le volume de gaz étant petit et sa pression basse, les résistances au débit sanguin peuvent présenter des variations dites actives, en relation avec des changements, de nature pharmacologique le plus souvent, dans le degré de contraction des fibres musculaires lisses de la média, artériolaire et veinulaire. Dans ces conditions de pression externe stable, N<sub>2</sub>O n'entraîne aucune variation thermique : il est sans action vasculaire. Dans les mêmes conditions, O<sub>2</sub> pur abaisse la température locale : il est vasoconstricteur ; CO<sub>2</sub> l'augmente : il est vasodilatateur.

5. L'action vasodilatatrice du CO<sub>2</sub> est directement liée à son intervention « in situ » : il existe une concordance topographique excellente entre la localisation de la distension de la peau et celle de l'élévation thermique. La durée de cette dernière est étroitement limitée à celle du gonflement concomitant, en sorte que la perception de la crépitation neigeuse permet de prévoir quel sera le siège de la hausse thermique. Enfin, l'action dilatatrice du CO<sub>2</sub> est antagoniste de la vasoconstriction liée à O<sub>2</sub> qui disparaît uniquement à hauteur des zones que CO<sub>2</sub> infiltre.

Par ailleurs, nous avons observé que les tendances syncopales avec chute de la pression artérielle s'accompagnent d'un refroidissement global du membre, dans les régions traitées par CO<sub>2</sub> comme dans les zones voisines. Il est impossible de décider, dans nos conditions expérimentales, si cette ischémie

est due à la chute de la pression hémodynamique ou à une vasoconstriction neurogène réactionnelle.

6. La profondeur où s'effectue l'injection sous-cutanée de CO<sub>2</sub> est-elle faible, la vasodilatation se manifeste par un érythème superficiel, visible à l'œil nu. Mais sa durée est plus brève que celle de l'élévation mesurée en T.I.R : la vasodilatation profonde persiste alors qu'elle a disparu au niveau superficiel. Comment expliquer ces divergences ? Plusieurs explications peuvent être avancées.

6.1. Le CO<sub>2</sub> décolle les fascia sous-dermiques, provoquent de la douleur et un réflexe d'axone vasodilatateur. L'intervention de pareil mécanisme aspécifique est peu probable : N<sub>2</sub>O à mêmes conséquences mécaniques, n'est pas érythématogène au même degré.

6.2. Le CO<sub>2</sub> injecté le plus près possible du réseau sub-capillaire dilate d'abord ce dernier, provoquant l'engorgement des boucles intercapillaires, d'où l'érythème. Mais pourquoi, dès lors, celui-ci disparaît-il alors que le réseau hypodermique vient à se dilater ? La persistance d'une dilatation profonde, alors que le réseau superficiel est moins irrigué, peut s'expliquer par un balancement entre les deux lits vasculaires : chaque fois que les résistances s'abaissent au niveau des artérioles et des veinules profondes, un court-circuit s'installe qui crée — pour les circuits d'aval — les conditions d'un détournement sanguin (« steal syndrome »).

## CONCLUSIONS

1. A la différence du N<sub>2</sub>O, inactif, et de l'O<sub>2</sub>, vasoconstricteur, le CO<sub>2</sub> « sec » administré dans le tégument sous petit volume et faible pression, provoque une élévation de la température, localisée aux endroits infiltrés par ce gaz. Cette élévation thermique témoigne d'une vasodilatation locale, activement dépendante de l'hypercapnie régnant « in situ ».

2. L'élévation thermique peut également être mesurée sur la surface-même de l'épiderme. Elle ne s'accompagne pas nécessairement alors d'un érythème.

3. Lorsqu'elle est superficielle, à hauteur du réseau sous-capillaire, l'injection sous-cutanée de CO<sub>2</sub> provoque une rougeur transitoire de la peau. Cette rougeur persiste moins longtemps que la vasodilatation profonde, vraisemblablement en raison de l'ouverture de réseaux hypodermiques, qui crée un détournement sanguin.

## BIBLIOGRAPHIE

- CHEVREMENT M. — *Cytologie et Histologie*, vol. II (2<sup>e</sup> édition), 1975, Desoer, Liège, Maloine, Paris, Éditeurs.
- DIJI A. et GREENFIELD A. — The local effect of carbon dioxide on human blood vessels. *Am. H. J.*, 1960, 60, 907-915.
- DUCHÈNE-MARULLAZ P. — Effets vasodilatateurs du gaz thermal de Royat. Institut de Recherches cardiologiques de Royat, 1952.
- NAMUR M. — Sur les actions tégumentaires de l'anhydride carbonique injecté par voie sous-cutané. *C.R. Soc. Biol.*, 1962, 156, 1194-1196.

## ÉTUDE THERMIQUE ET PIÉZOGRAPHIQUE DES EFFETS DE L'INJECTION SOUS-CUTANÉE DE GAZ THERMAL DE ROYAT

C. AMBROSI (\*), C. LAFAYE (\*\*), G. DELANOE (\*)

L'agent thérapeutique de la cure de Royat est le gaz thermal. Celui-ci contient 99,6 % de CO<sub>2</sub>. Un des modes thérapeutiques le plus souvent utilisé est l'injection sous-cutanée de gaz thermal.

Nous étudions dans ce travail le mode d'action du gaz thermal ainsi administré dans les artériopathies des membres et présentons nos résultats d'enregistrements piézographiques et thermographiques. Deux séries de patients ont été soumises à nos investigations.

La première concerne 26 sujets, choisis au hasard, dont on a enregistré les piézogrammes distaux (orteils) après injection d'une dose unique de 150 ml. de gaz à la cheville d'un seul côté, le plus atteint généralement.

La deuxième comprend 32 sujets, tirés au sort également, soumis à des enregistrements thermographiques par I.R. au Centre Jean PERRIN de Clermont-Ferrand (Pr. MEYNIEL).

L'étude piézographique montre dans la très grande majorité des cas (93 %) une augmentation de l'amplitude du piézogramme dont la morphologie peut également parfois se normaliser. Cette augmentation de l'amplitude, généralement plus marquée du côté injecté, est également souvent notée au niveau de l'autre orteil.

Elle survient dans les premières minutes suivant l'injection et apparaît statistiquement significative de la 5<sup>ème</sup> à la 20<sup>ème</sup> minute, temps limite de nos observations.

Elle traduit une chute des résistances périphériques sous l'effet du gaz. Notons qu'il n'y a pas de variations significatives du rythme cardiaque ni du rapport temps d'éjection ventriculaire/temps de prééjection ventriculaire tout au long de l'enregistrement des pouls distaux.

L'étude thermographique nous a montré qu'après injection de gaz apparaît, dès la troisième minute, un réchauffement local qui, à partir du point d'injection, s'étend progressivement à tout le membre. On peut noter dans certains cas un réchauffement symétrique du côté opposé au même niveau. Celui-ci est moins marqué cependant.

Cette augmentation de température peut atteindre 3° C. Elle s'atténue puis disparaît à partir de la 20<sup>ème</sup> minute suivant l'injection.

Nous avons enregistré les thermogrammes chez nos 32 sujets en début et fin de cure dans les mêmes conditions d'examen (pièce isotherme à 21° C., horaire et procédure identiques). Nous avons calculé en pourcentage de la surface globale des membres les différentes surfaces isothermes et comparé leurs variations en cours de cure. Un réchauffement d'ensemble apparaît dans la série observée. Les surfaces occupées par les températures les plus froides diminuent au profit des zones les plus chaudes.

La variation est hautement significative ( $p < 0,001$ ) pour les températures occupant les parties centrales du spectre coloré.

Cette amélioration statistique de la circulation cutanée s'accompagne dans ce groupe de sujets d'une amélioration de même sens du périmètre de marche mesuré sur tapis roulant, sans pour autant qu'un parallélisme strict soit noté entre les deux données chez chacun des sujets. L'amélioration de la circulation globale du membre manifestée par celle du périmètre de marche se reflète dans l'amélioration de la circulation cutanée.

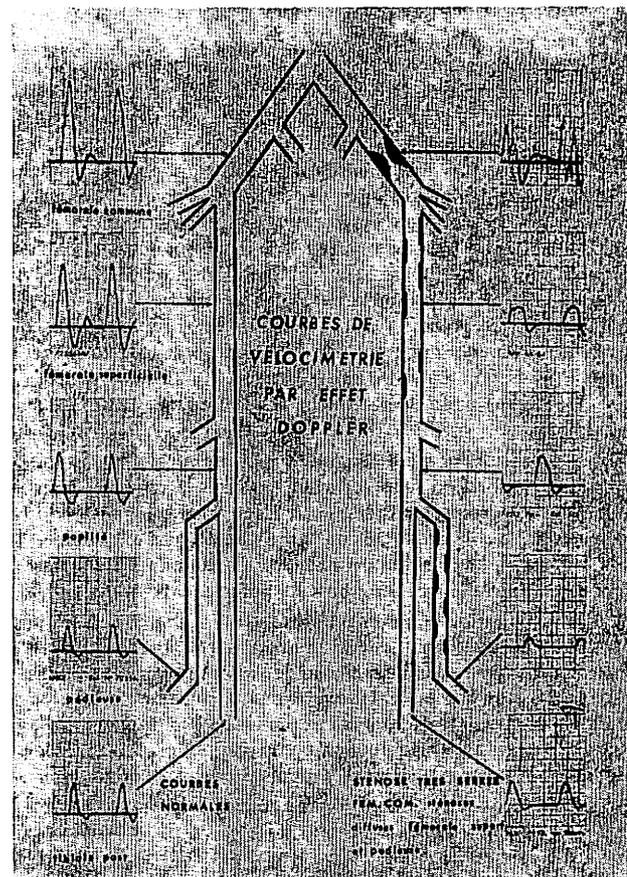
## OBSERVATION PAR EFFET DOPPLER DES EFFETS DE LA CURE THERMALE DE ROYAT

Ph. Pochon (Royat)

Depuis plusieurs années, on utilise de plus en plus l'Effet Doppler dans l'exploration artérielle.

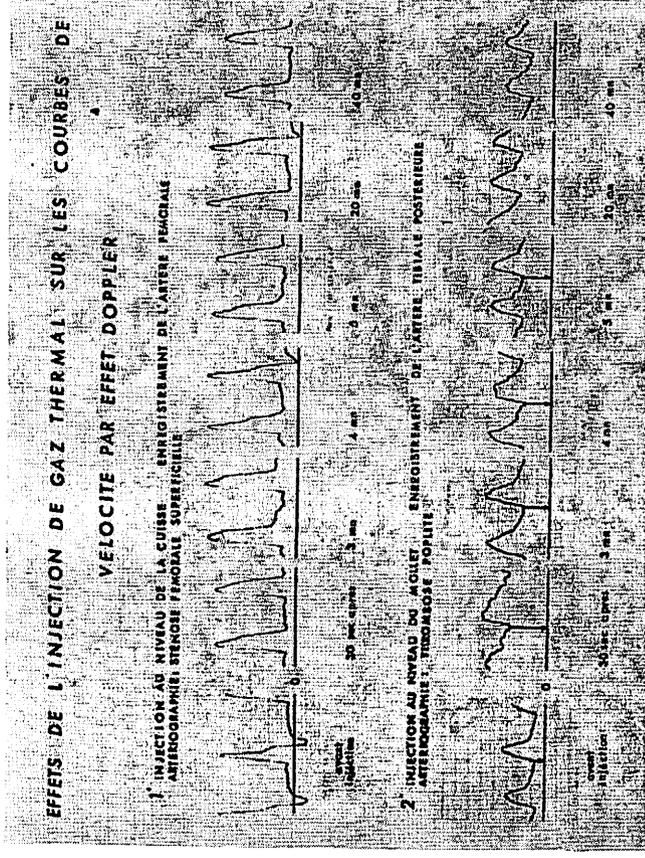
Le principe en est simple : un cristal émet des ultrasons à haute fréquence qui se réfléchissent sur les globules rouges et donnent naissance à une fréquence inférieure. La différence entre ces deux fréquences fait apparaître un signal audible et permet d'inscrire une courbe dont la hauteur est proportionnelle à la vitesse du sang. Cette vitesse du sang ainsi mesurée donne une bonne indication du débit sanguin dans l'artère considérée.

La figure numéro 1 donne un exemple des courbes recueillies



(\*) C. Ambrosi et G. Delanoe, médecins consultants à Royat.

(\*\*) C. Lafaye, médecin du Centre Jean Perrin à Clermont-Ferrand.



2

chez un malade dont l'artériographie montre des sténoses qui ont été figurées à droite du schéma. A gauche, les courbes sont normales. On remarque la succession de flux et de reflux sous l'influence de l'hémodynamique cardio-vasculaire. Du côté droit, par contre, on remarque la présence de turbulences et l'amortissement des courbes.

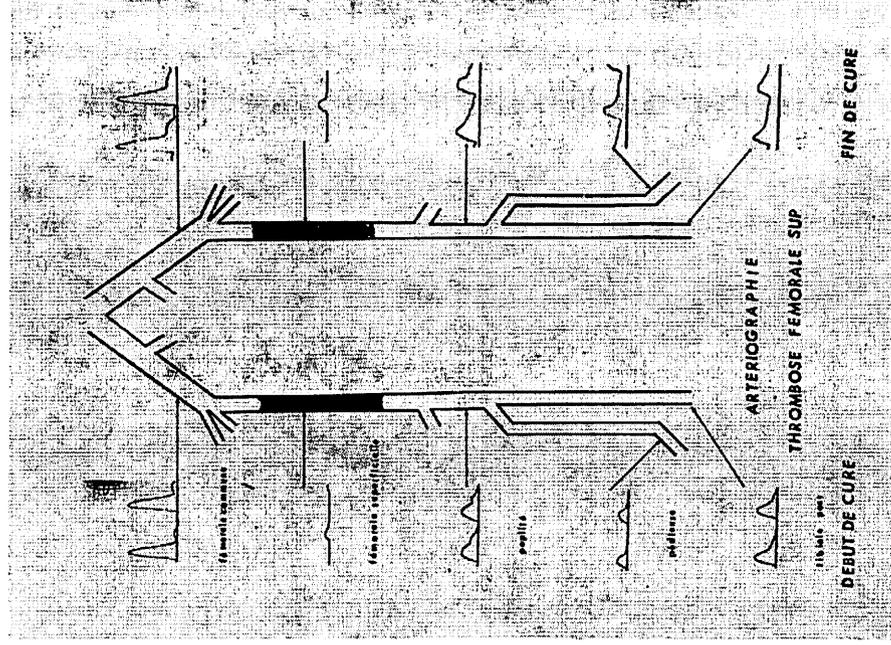
La deuxième figure objective les effets de l'injection sous-cutanée de gaz thermal chez un malade atteint d'artériopathie obli- térante. Ces effets sont comparables à ceux enregistrés chez le chien narcosé. L'apparition d'un débit diastolique traduit la vaso- dilatation en aval du point d'enregistrement. Dans ce cas, comme d'ailleurs chez l'animal la durée des effets est d'environ 40 minu- tes. Une telle exploration a été pratiquée sur 206 membres infé- rieurs appartenant à 89 hommes et 14 femmes en début et en fin de cure dont 58 % effectuaient leur première cure à Royat. 59 patients avaient subi avant la cure une artériographie. Il existe une excellente corrélation entre le résultat de l'artériographie et les renseignements apportés par l'Effet Doppler, mais l'Effet Doppler renseigne en outre sur le retentissement hémodynami- que des lésions et sur l'état du lit artériel en aval des lésions multiples.

Dans un certain nombre de cas, nous avons constaté des varia- tions de l'exploration Doppler avant et après la cure. La figure numéro 3 en donne un exemple. Il s'agit bien chaque fois du même côté : le côté droit. On constate en fin de cure une augmen- tation du débit artériel qui est proportionnelle à la surface sous la courbe. Une telle amélioration a été notée dans 57 % des cas.

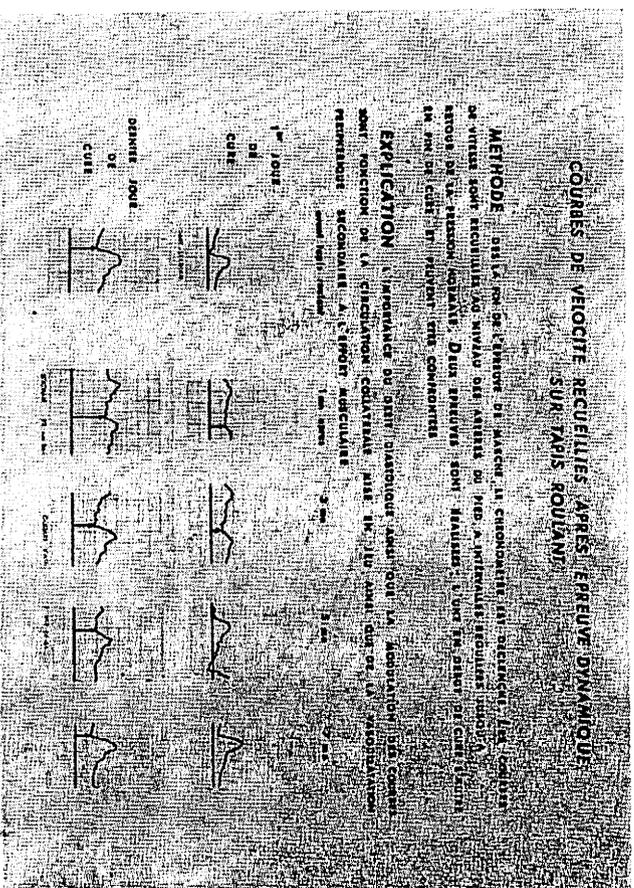
Notre exploration a également porté sur la technique classique des index de pression. Celle-ci consiste à effectuer le rapport entre la pression mesurée au niveau de l'artère tibiale postérieure et de la pression humérale. Une série de patients témoins n'effec- tuant pas la cure à Royat ont été examinés à 21 jours d'intervalle. Nous avons pu ainsi démontrer que les variations de l'index de pression, sur une population de patients tirés au sort était de 7 %.

Nous avons donc considéré comme amélioré, les index de pres- sion qui avaient augmenté de plus de 7 % en fin de cure. Les malades ayant effectué une cure à Royat ont été ensuite répartis en plusieurs groupes en fonction de la nature et de la localisation

des lésions. D'une façon générale, l'index de pression reste rela- tivement stable en fin de cure. Une amélioration supérieure à 7 % a été constatée dans des proportions variant entre 20 et 50 % des



3



4

cas, en fonction de la nature et de la localisation des lésions. Il sera important par la suite de préciser, sur une population plus importante si l'on ne peut pas mieux définir le type d'oblitération le plus susceptible d'être amélioré par la cure thermique.

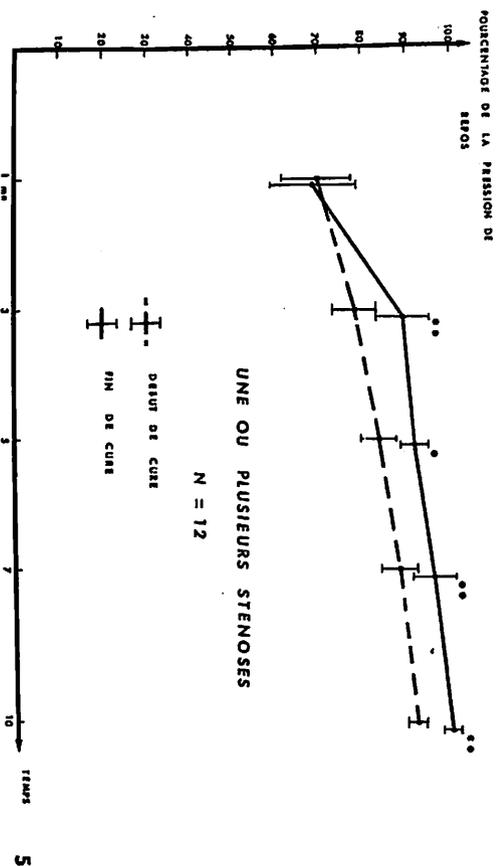
Afin d'augmenter la sensibilité de l'examen par Effet Doppler dans l'exploration des artères, nous avons combiné cet examen avec des tests dynamiques sur tapis roulant. L'examen consiste à réaliser tout d'abord une étude des courbes de vitesse et des pressions au repos, puis de faire pratiquer immédiatement après une épreuve de marche sur tapis roulant. A la suite de cette épreuve de marche, les courbes de vitesse régissant au niveau des artères de pied sont recueillies à des intervalles de 2 minutes jusqu'à réapparition de la courbe de repos. Dans la majorité des cas d'artérite, on observe après épreuve de marche sur tapis roulant, l'apparition d'un débit diastolique et d'une diminution de la

modulation des courbes. Cet examen est pratiqué en début et en fin de cure, dans des conditions d'horaire de température strictement identiques. La vitesse et la pente du tapis roulant, ainsi que la durée de marche sont identiques au début et en fin de cure. Les courbes de vélocité Doppler ont donc été comparées après épreuve de marche, en début et en fin de cure (fig. 4).

La hauteur du débit télédiastolique ainsi que la modulation des courbes ont pu être comparées en début et en fin de traitement. 37 patients ont ainsi été explorés. 7 d'entre eux n'ont pas vu leur courbe modifiée, alors que 30 malades ont présenté une amélioration des courbes de vélocité après épreuve de marche.

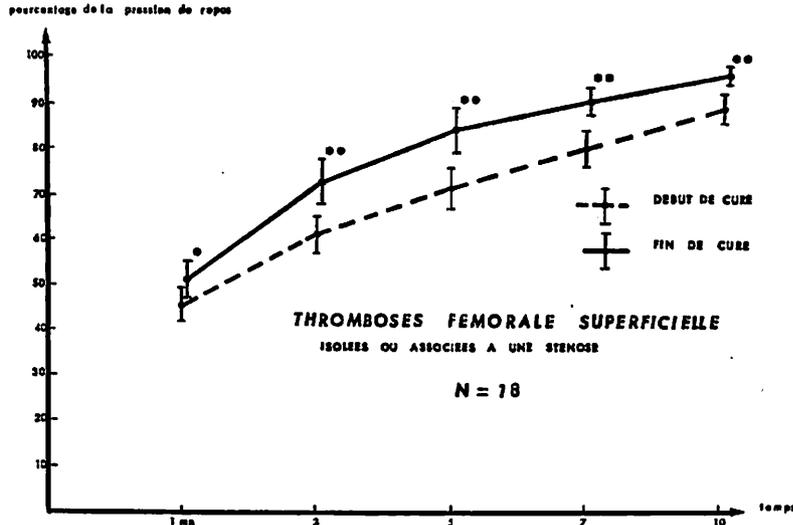
Enfin, nous avons appliqué à l'étude des effets vasodilatateurs du gaz thermal de Royat la technique consistant à recueillir les pressions perfusions régissant au niveau des artères du pied après une épreuve de marche sur tapis roulant. L'épreuve est réalisée

**PRESSIONS RECUEILLIES APRÈS ÉPREUVE DE MARCHÉ**



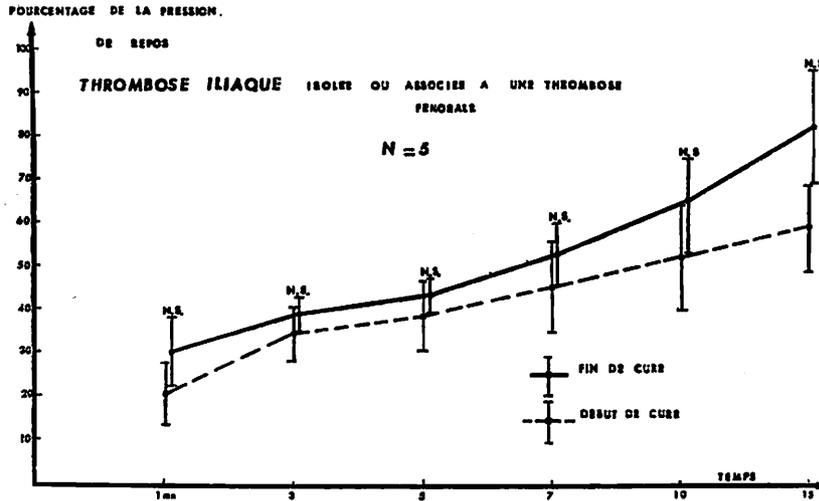
5

PRESSIIONS RECUEILLIES APRES EPREUVE DE MARCHÉ



6

PRESSIIONS RECUEILLIES APRES EPREUVE DE MARCHÉ



7

comme précédemment en début et en fin de cure, et dans des conditions strictement identiques.

Dans l'artérite oblitérante, on observe toujours un effondrement des chiffres tensionnels après épreuve de marche. L'importance de cet effondrement est proportionnelle à la sévérité des lésions, comme l'a précédemment démontré Strandness.

La comparaison des chiffres tensionnels enregistrés après des épreuves de marche, en début et en fin de cure a été réalisée dans 3 groupes de malades. Lorsqu'il existe une thrombose fémorale superficielle, on constate une amélioration statistiquement hautement significative (fig. 5). Il en est de même dans les cas de sténose isolée (fig. 6). Par contre, l'amélioration n'est pas statistiquement retrouvée dans le groupe des thromboses iliaques (fig. 7).

Cette dernière série expérimentale confirme bien les résultats précédents : la cure thermique de Royat est susceptible d'améliorer l'état fonctionnel artériel tel qu'il apparaît à l'Effet Doppler, mais cette amélioration n'apparaît pas dans tous les cas d'artériopathie. Les thromboses iliaques paraissent, comme d'ailleurs on pouvait le penser a priori, devoir être traitées par la méthode chirurgicale.

Ainsi donc en conclusion, les examens par Effet Doppler permettront dans l'avenir de mieux préciser les indications de la cure, et de confirmer l'amélioration fonctionnelle qui a déjà été soulignée par les épreuves de thermographie, de pléthysmographie et le périmètre de marche mesuré par l'épreuve sur tapis roulant.

**INTERET DE LA CRENOTHERAPIE DE LA PRESTE  
DANS UNE INDICATION MECONNUE :  
LES INFECTIONS DE LA PROSTATE.  
ETUDE PRELIMINAIRE**

J.-M. BENOIT (\*), A. JARDIN (\*\*)

L'étude de l'action de l'eau de La Preste (source Apollon) sur les infections de la prostate est intéressante à plusieurs titres :

1. L'arsenal thérapeutique opposé à ces infections est limité. En dehors d'indications chirurgicales représentées surtout par l'association à un adénome, en fait rare, on utilise l'antibiothérapie. Celle-ci se heurte à deux écueils : la faible diffusion prostatique des antibiotiques réduit le nombre de produits utilisables et limite leur action. En second lieu les antibiotiques n'empêchent pas, dans certains cas, les rechutes infectieuses lors de l'arrêt du traitement ou à distance de celui-ci.

2. Les infections de la prostate constituent une maladie anatomiquement définie et réalisent dans leur forme aiguë un tableau caractéristique (troubles mictionnels accompagnés de pyurie et de fièvre élevée), se prêtant ainsi assez facilement à une étude simple et précise.

3. Les prostatites à rechutes représentent une indication peu connue de La Preste (aucune autre station thermale Française ne la citant, à notre connaissance, dans ses propres indications). Or nous relevons sur 1 153 dossiers, 97 atteintes prostatiques — soit 8,4 % — dont 84 infections.

4. Enfin cette étude fournit d'intéressantes données à une réflexion sur le mode d'action de l'eau de La Preste.

**SUJETS ET METHODE**

1. Nous avons retenu pour cette étude les dossiers des patients qui avaient subi une exploration urologique incluant : urographie intra-veineuse de qualité suffisante appréciant l'état du haut appareil urinaire et objectivant clairement l'urètre, la vessie et un éventuel résidu vésical ; examens cyto-bactériologiques correctement réalisés. Un recul minimum de deux ans à partir de la première cure a été exigé pour étudier l'évolution de l'affection après crénotherapie. Les patients ayant présenté une seule crise de prostatite aiguë, régressive sous traitement correct et sans récurrence, n'ont pas été inclus dans cette étude.

30 patients ont effectués 3 cures à La Preste, 5 patients 2 cures, 3 patients une seule cure.

2. Nous avons ainsi retenu 38 dossiers où le diagnostic est indiscutable. 46 ont été éliminés pour les raisons suivantes :  
— recul insuffisant dans 29 cas ;  
— exploration urologique incomplète dans 6 cas ;  
— crise unique de prostatite dans 4 cas ;  
— adénomectomie prostatique intercurrente avec guérison dans 1 cas ;  
— 6 patients ont été perdus de vue.

3. Les 38 patients se répartissent en :

— 26 patients présentant des épisodes aigus d'infection prostatique : 20 prostatites aiguës récidivantes, 4 adénomites à rechutes, 1 orchio-épididymite récidivante, 1 urétrite aiguë récidivante ;

— 12 patients porteurs d'infection chronique : 11 prostatites chroniques, 1 urétrite chronique. Ces patients présentent sur fond d'infection chronique des épisodes de prostatite aiguë occasionnels.

Les 38 patients ont présenté avant la première cure un ou plusieurs épisodes de pyurie franche avec bactériurie.

4. L'âge moyen des patients lors de leur première cure est de 48,5 ans (26 à 77) et la maladie évolue en moyenne depuis 6 ans. L'origine socio-professionnelle est la suivante : ingénieurs techniques ou commerciaux, techniciens : 15 ; employés : 6 ; enseignants : 4 ; vendeurs ou représentants de commerce : 4 ; dessinateurs d'art : 2 ; commerçants : 2 ; 1 tisseur, 1 pompier, 1 imprimeur, 1 mécanicien, 1 agriculteur.

5. Méthode.

La période étudiée pour chaque patient a été de 3 ans : l'année précédant la première cure et les deux années la suivant. Nous avons reconstitué pour chaque année : le nombre de crises aiguës, le nombre de jours de traitement antibiotique administré, le nombre de jours d'arrêt de travail liés aux troubles urinaires. Le premier paramètre permet d'évaluer l'évolutivité de l'affection prostatique. Le deuxième permet de savoir si les traitements ont été de durée suffisante, et autorise à inclure dans l'étude les patients ne présentant aucune poussée grâce à une antibiothérapie continue. Le troisième constitue peut-être un reflet de l'intensité des crises urinaires.

Nous avons également relevé l'évolution des examens cyto-bactériologiques ; et aussi la symptomatologie urinaire résiduelle, c'est-à-dire hors crises, inévitablement subjective, mais indispensable en particulier à l'étude des prostatites chroniques.

**RÉSULTATS**

1. En comparant l'année précédant la première cure et la deuxième année la suivant, la classification des résultats est ainsi formulée :

— très bon résultat indique que :

- a) les poussées d'infection prostatique aiguë disparaissent après cure en l'absence de tout traitement antibiotique urinaire ;
- b) l'examen cyto-bactériologique urinaire se stérilise après cure, sans traitement antibiotique ;

— amélioration signifie que :

- a) la fréquence des crises d'infection prostatique aiguë diminue après cure d'au moins 50 % ;
- b) la consommation d'antibiotiques urinaires diminue après cure d'au moins 50 % ;

— les autres cas sont classés : échecs.

2. Dans ces conditions, nous obtenons les résultats suivants :

— Pour 26 patients porteurs d'infection aiguë :

- 19 très bons résultats (73 %),
- 5 améliorations (19 %),
- 2 échecs (8 %).

(\*) 66230 La Preste.

(\*\*) Clinique urologique de l'Hôpital de la Pitié (Pr Küss),  
75634 Paris Cedex 13.

— Pour 12 patients infectés chroniques :

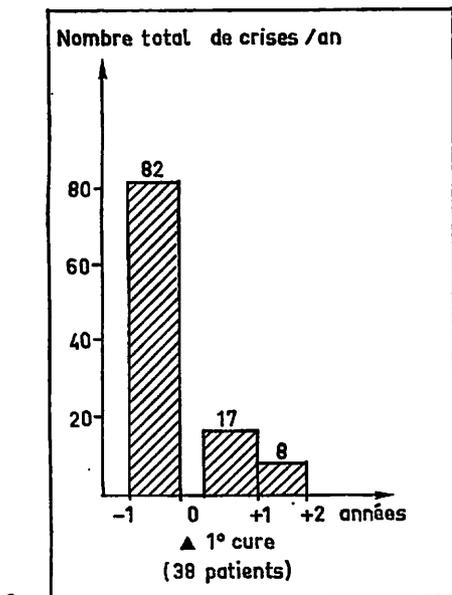
- 6 très bons résultats (50 %),
- 3 améliorations (25 %),
- 3 échecs (25 %).

— Soit globalement :

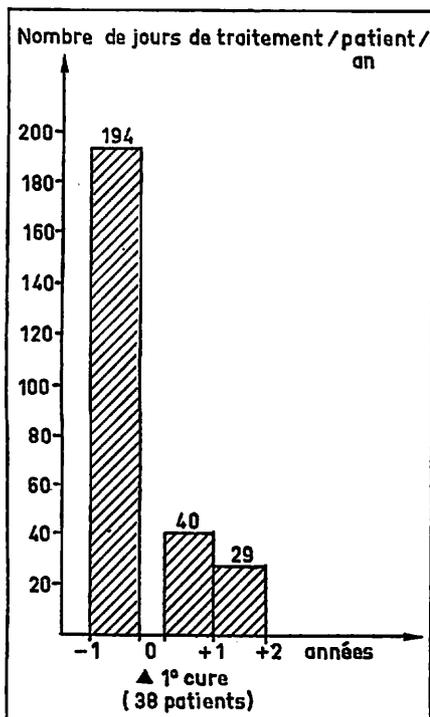
- 25 très bons résultats (66 %),
- 8 améliorations (21 %),
- 5 échecs (13 %).

3. Les figures 1, 2 et 3 indiquent :

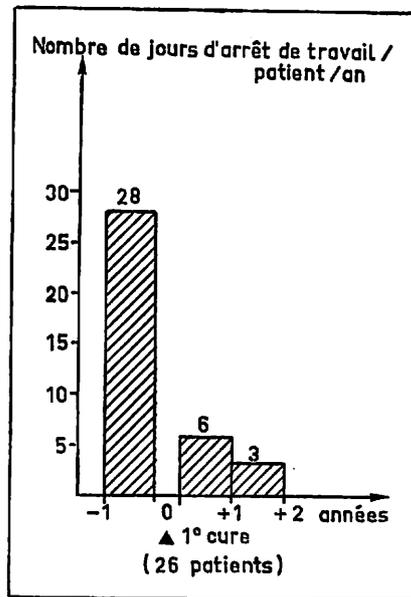
— le nombre total de crises aiguës par an pour 38 patients ;



1



2



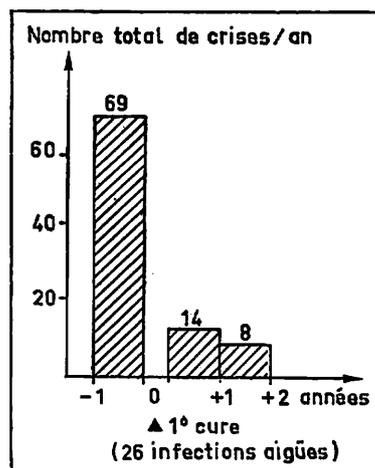
3

— le nombre de jours de traitement désinfectant urinaire par patient et par an, moyenne calculée pour 38 patients ;  
— le nombre de jours d'arrêt de travail par patient et par an, moyenne calculée pour 26 patients (8 patients étant re-traités, et le comptage exact n'ayant pu être fait dans 4 cas).

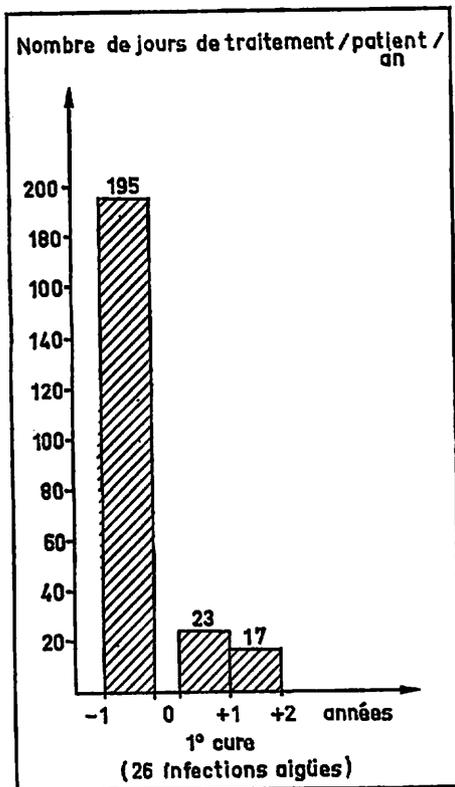
Ils illustrent les points suivants : le nombre total de crises aiguës par an diminue de 90 % (82 puis 17 et 8). Le nombre de jours de traitement par patient et par an diminue de 85 % (194, puis 40 et 29). Le nombre de jours d'arrêt de travail par patient et par an diminue de 89 % (28, 6 et 3).  
L'intérêt économique de ces chiffres est évident.

4. Les figures 4, 5 et 6 étudient les mêmes paramètres chez les infectés aigus (26 cas). On constate que :

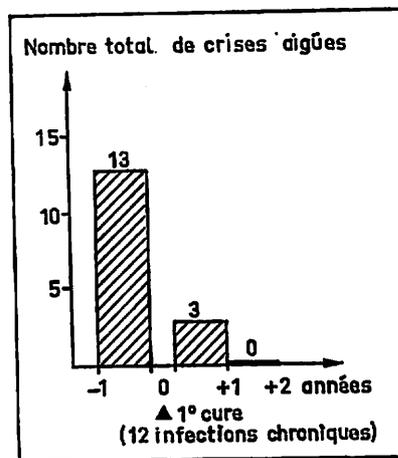
- le nombre total de crises aiguës diminue de 88 % (69 puis 14 et 8) ;
- le nombre de jours de traitement par patient et par an diminue de 91 % (195 puis 23 et 17) ;
- le nombre de jours d'arrêt de travail par patient et par an diminue de 91 % : 22 puis 7 et 2 (pour 17 cas).



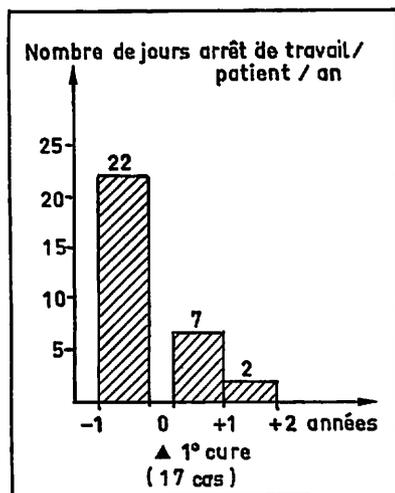
4



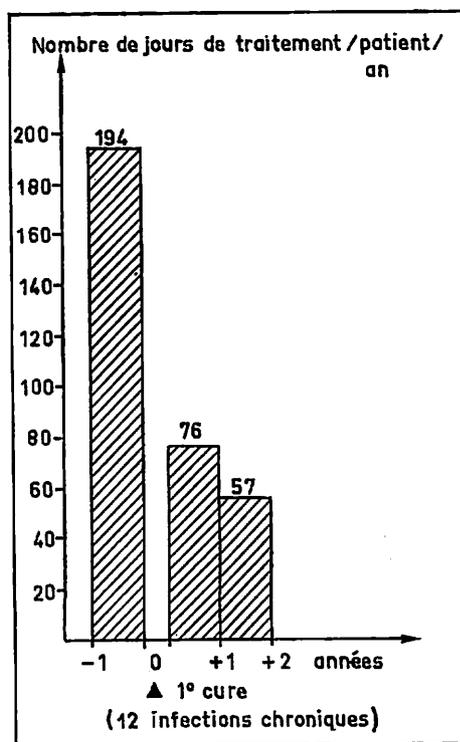
5



7



6



8

5. Les figures 7, 8 et 9 étudient les mêmes données chez 12 infectés chroniques ; on relève :

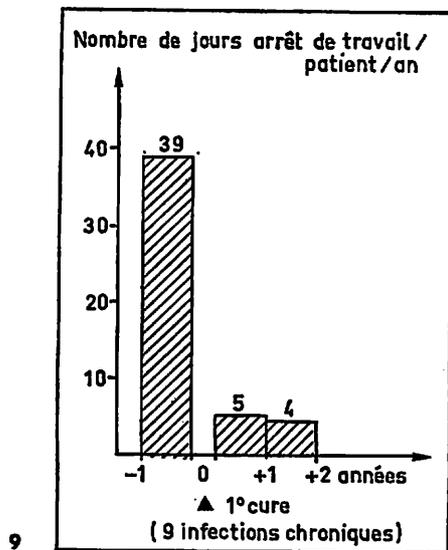
- une diminution du nombre de crises aiguës de 100 % (13, 3 et 0) ;
- une diminution du nombre de jours de traitement de 71 % (194 puis 76 et 57) ;
- une diminution du nombre de jours d'arrêt de travail de 90 % (39 puis 5 et 4).

#### COMMENTAIRES

1. L'incidence économique des résultats précédents est évidente.

2. L'influence de la crénothérapie de La Preste sur l'évolution des infections prostatiques est inégale selon le cas, et le résultat est à l'évidence meilleur sur les infections aiguës récurrentes (voir figures 4, 5, 6 et 7, 8, 9) :

- globalement nous trouvons 73 % de très bons résultats contre 50 % ;
- la consommation médicamenteuse 2 ans après la première cure est de 17 jours /patient / an contre 57 ; ceci pour un chiffre sensiblement identique avant cure ;
- la disparition des poussées aiguës chez les infectés chroniques doit être interprétée avec une grande prudence, compte-tenu de l'évolution spontanément très capricieuse de la prostatite chronique. Elle ne correspond pas à une disparition de la symptomatologie fonctionnelle d'accompagnement, celle-ci persistant inchangée dans 25 % des cas et diminuée dans 25 % des cas (il s'agit des classiques pesanteurs périnéales, brûlures mictionnelles, douleurs hypogastriques, etc.).



Il semble donc qu'ici encore se vérifie la proposition générale du thermalisme qui veut que des lésions devenues chroniques soient moins accessibles à la crénothérapie.

3. La série des infections aiguës comporte quatre cas d'adénomite. On sait que l'apparition d'une pyurie fait toujours discuter l'opportunité d'une adénomectomie prostatique. Dans les quatre cas le résultat observé est « très bon » avec disparition des crises aiguës et stérilisation urinaire, et l'intervention chirurgicale a été repoussée, une surveillance régulière étant instituée.

Dans cette même série un cas un peu troublant d'urétrite aiguë récidivante non gonococcique (à *Escherichia Coli*) obtient aussi un très bon résultat.

Enfin un résultat incomplet (« amélioration ») est noté dans un cas d'orchio-épididymite récidivante : les crises aiguës et la symptomatologie fonctionnelle disparaissent après crénothérapie. Persiste une bactériurie isolée significative régulièrement retrouvée (100 000 *E. Coli*/ml).

4. La série des infections chroniques comporte un cas d'urétrite chronique « améliorée » après crénothérapie avec persistance d'une symptomatologie fonctionnelle peu importante.

5. Analyse des échecs.

— 3 échecs sont enregistrés pour 12 cas de prostatite chronique :

- une fois il s'agit d'un multi-opéré du bas appareil chez qui l'affection évolue depuis 13 ans,
- une fois il s'agit d'une atteinte prostatique récente (9 mois), d'emblée chronique, très évolutive, et mal contrôlée par un traitement antibiotique bien conduit,
- dans le dernier cas il s'agit d'une atteinte prostatique très évolutive, avec crises aiguës assez fréquentes, mal contrôlée par le traitement antibiotique (souvent mal appliqué : automédication) et déjà ancienne (7 ans) ;

— 2 échecs sont enregistrés dans la série des infections aiguës :

- une fois il s'agit de prostatite aiguë récidivante très évolutive, avec fréquente atteinte testiculaire bilatérale, mal contrôlée par un traitement antibiotique bien conduit et évoluant depuis 3 ans,

b) dans le deuxième cas, l'affection évolue depuis 12 ans.

Dans les trois cas d'infection prostatique chronique ci-dessus existent des modifications nettes tant cliniques que radiologiques de la prostate. Ces modifications sont peu importantes mais s'accompagnent de cicatrices épидидymaires dans le premier cas de prostatite aiguë récidivante cité ci-dessus.

## CONCLUSIONS

1. L'évolution des infections de la prostate paraît très favorablement influencée par la crénothérapie de La Preste. Ceci est intéressant pour plusieurs raisons :

- c'est une indication méconnue de La Preste ;
- les implications théoriques en sont importantes : il paraît en effet difficile d'admettre en pareil cas une action directe de l'eau Apollon sur la prostate (explication tentante dans les autres indications classiques telles pyélonéphrites ou cystites).

2. L'action de la crénothérapie semble d'autant plus nette qu'elle est appliquée plus rapidement. A cet égard l'âge moyen de nos patients (48,5 ans) et la durée moyenne d'évolution avant la première cure (6 ans) sont peu satisfaisants.

3. La constitution de lésions prostatiques chroniques, la trop grande répétition de crises aiguës semblent conduire à des résultats incomplets ou nuls.

4. Les présents résultats ne permettent pas de préjuger de l'évolution ultérieure de l'affection. Ils nous dictent la suite de cette étude : rassembler un nombre de cas plus important, étudier l'évolution sur une période plus longue, enfin réaliser une étude statistique des résultats enregistrés.

5. Au total, compte-tenu de la pauvreté de l'arsenal thérapeutique opposé aux prostatites, le recours plus fréquent à la crénothérapie de La Preste paraît une proposition tout à fait raisonnable pour les patients porteurs de cette affection.

## BIBLIOGRAPHIE

Les Prostatites. Réunion de la Société Française d'urologie, Grenoble 21 mai 1978, (à paraître dans le Journal d'Urologie et de Néphrologie).

### ACTION DE L'EAU DE LA SOURCE HOUNT GAOUTE DE CAPVERN SUR LA DIURÈSE DU RAT

Ph. DUFOUR, J. ROQUEBERT, NGUYEN BA CANG  
et J. CANELLAS (\*)

L'eau minérale de la source Hount Caoute de Capvern, de type sulfatée calcique, est considérée, en dehors de son activité sur la sphère hépato-biliaire, comme une eau de diurèse, propriété consacrée par l'usage clinique.

Il nous est apparu intéressant de comparer son activité à celle de l'eau distillée, active elle-même sur la diurèse, mais

(\*) Laboratoire de Pharmacodynamie et d'Hydrologie, Faculté de Pharmacie de Bordeaux.

VITTEL - GRANDE SOURCE      CAPVERN - HOUNT CAOUTE

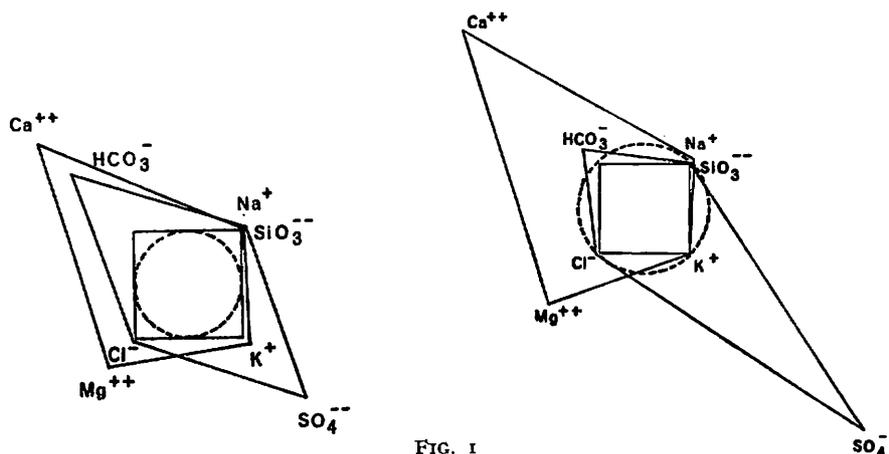


FIG. 1

présentant l'avantage de mettre en évidence, éventuellement, le rôle des éléments contenus dans l'eau à étudier et, à celle d'une eau minérale présentant des caractéristiques chimiques voisines : l'eau de Vittel Grande Source (voir Fig. 1).

L'expérimentation a consisté à évaluer dans les mêmes conditions expérimentales la diurèse provoquée chez le rat par administration de l'eau de la Source Hount Caoute de Capvern, l'eau de Vittel Grande Source et l'eau distillée (1).

L'eau de Capvern a été prélevée sans précaution particulière, conditionnée en bouteilles verre et utilisée dans les 3 jours qui suivaient l'embouteillage.

L'eau de Vittel Grande Source provenait du commerce.

Après un essai préliminaire, 30 rats dont la diurèse de base était sensiblement identique, ont été individuellement répartis en cages à métabolisme classique.

L'utilisation de cages individuelles présente à nos yeux deux avantages :

1. Elle donne la possibilité d'effectuer les calculs statistiques indispensables en raison des variations individuelles.
2. Elle permet le libre accès de tout animal au biberon et à la mangeoire lorsqu'il le désire.

Les différents lots ont été constitués de la façon suivante :

1<sup>er</sup> lot : 10 rats mâles albinos de souche Sprague-Dawley, de  $200 \pm 5$  grammes, répartis en cages individuelles, reçoivent chacun matin et soir une surcharge de 5 ml d'eau de la source Hount Caoute par sondage gastrique. De plus, des biberons remplis de cette même eau sont laissés en permanence à la disposition de ces animaux.

2<sup>e</sup> lot : Dans les mêmes conditions, les 10 animaux de ce lot reçoivent de l'eau de Vittel Grande Source.

(1) Une étude concernant l'activité de l'eau de Capvern chez le rat éveillé a été effectuée antérieurement par D. Santenoise, R. Grandpierre, P. L. Biget, W. Ramanamanjary et M. Robert (Presse therm. clim., 1961, 98, n° 2, 99-100).

3<sup>e</sup> lot : Les 10 animaux de ce lot reçoivent de l'eau distillée.

La nourriture de ces animaux dispensée à volonté est constituée par des granulés d'aliment rat entretien de la marque U.A.R.

Les volumes d'urine émises sont mesurés toutes les 24 heures, ainsi que la quantité d'eau consommée à partir des biberons.

Au cours de ce premier essai, l'eau distillée et les eaux minérales ont été administrées quotidiennement et sans interruption pendant une période limitée à 10 jours ; durée de traitement que nous avons fixée au cours de différents travaux en raison de la surcharge hydrique importante et des contraintes de l'expérimentation. A l'occasion de cette étude, différents paramètres ont été définis, à savoir :

— le rapport  $\frac{\text{Urine émise}}{\text{eau consommée}} \frac{\text{Ué}}{\text{Ec}}$

— le quotient diurétique (Q.D.) des eaux de la source de Capvern et de Vittel, par rapport à l'eau distillée par la formule :

$$\text{Q.D.} = \frac{\text{Ué} \text{ (—) eau étudiée}}{\text{Ué} \text{ (—) eau distillée}} \frac{\text{Ec}}{\text{Ec}}$$

— l'élimination urinaire de  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$

— le rapport  $\frac{\text{Na}^+}{\text{K}^+}$

Une analyse statistique des résultats utilisant les tests de Student et/ou U de Mann et Withney a été réalisée.

RÉSULTATS

Après 10 jours de traitement, le rapport Ué/Ec traduisant



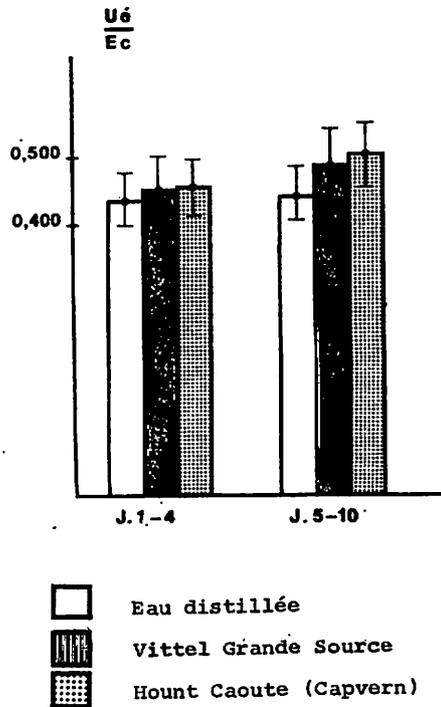


FIG. 2

A la fin de la 2<sup>e</sup> période, le rapport Ué/Ec est plus élevé dans le cas de l'eau de Capvern.

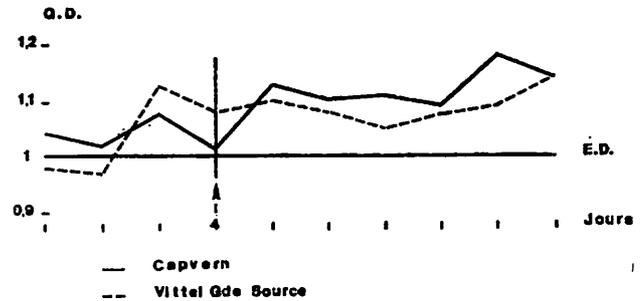


FIG. 3

Comparé à l'eau distillée, ce rapport est environ 9 pour 100 plus élevé pour Vittel et 12 pour 100 plus élevé dans le cas de Capvern.

Les valeurs moyennes du rapport Ué/Ec obtenues au cours des deux périodes de traitement avec les 3 eaux ont été comparées (Tableau III).

Ce tableau montre que l'augmentation de diurèse entraînée par l'absorption d'eau de la source Hount-Caoute (Capvern) est très significative dans la 2<sup>e</sup> partie du traitement (test t : p compris entre 0,01 et 0,02 ; test de Mann et Withney : p = 0,01). Dans le cas de Vittel Grande Source, l'augmentation de diurèse observée est moins significative (fig. 2).

Ce phénomène est encore plus évident si l'on analyse l'évolution des Q.D. de la Source Hount-Caoute et de Vittel Grande Source.

Au cours de la 2<sup>e</sup> période, les Q.D. de ces sources, se maintiennent toujours largement au-dessus du témoin eau distillée. (Fig. 3).

TABLEAU IV

JOURS	CAPVERN			VITTEL GRANDE SOURCE			EAU DISTILLÉE			
	Na <sup>+</sup> mg/rat	K <sup>+</sup> mg/rat	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup> mg/rat	K <sup>+</sup> mg/rat	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup> mg/rat	K <sup>+</sup> mg/rat	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup>	
1 <sup>re</sup> période	1	25,4	107,8	0,236	23,8	104	0,229	24,3	113,3	0,214
	2	22,3	115,3	0,193	22,3	113,5	0,196	20,5	115	0,176
	3	22,1	120,4	0,184	27	123,2	0,219	23,9	123,4	0,194
	4	20,9	114,2	0,183	21,8	115,7	0,188	21,9	118,7	0,184
Moyenne	22,7	114,4	0,199	23,7	114,1	0,208	22,6	117,6	0,192	
2 <sup>e</sup> période	5	31,8	147	0,216	31,4	149,2	0,210	28,1	150,6	0,186
	6	25,3	123,5	0,205	23,4	127,6	0,183	22,2	121,9	0,182
	7	28,1	135,9	0,207	25,9	131,8	0,197	24,9	125,6	0,198
	8	29,8	145,5	0,204	30	145,1	0,207	26,5	141,5	0,187
	9	28,3	144,4	0,196	30,3	150,7	0,201	27,1	142,1	0,191
	10	27,4	131,1	0,209	26,7	134,7	0,198	26,1	131,6	0,198
Moyenne	** 28,5 ± 2,2	137,9	0,206	27,9 ± 3,1	139,8	0,199	25,8 ± 2,06	135,5	0,190	

L'élimination urinaire de Na<sup>+</sup> est légèrement supérieure (10,5 %) au cours de la 2<sup>e</sup> période dans le cas des animaux ayant consommé l'eau de Capvern (Tableau IV).

Cette augmentation sensiblement identique à celle observée au niveau de la diurèse aqueuse est elle aussi significative ( $p \times 0,05$ ).

L'élimination de potassium restant constante au cours de la 2<sup>e</sup> période, l'augmentation de l'élimination du Na<sup>+</sup> se retrouve au niveau du rapport Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> significativement supérieur (test de Mann et Whitney :  $p = 0,01$ ) à celui obtenu avec l'eau distillée. Toutefois, il convient dans un cas de diurèse aqueuse d'interpréter avec prudence ce résultat.

### CONCLUSION

L'eau de la source Hount-Caoute (Capvern) provoque dans nos conditions expérimentales une diurèse aqueuse légèrement supérieure à celle de Vittel Grande Source, mais significativement plus importante (12 pour 100) que celle entraînée par l'eau distillée. Cette action diurétique se manifeste après environ 4 jours de traitement.

### RÉSUMÉ

La détermination chez le rat, placé en cages à métabolisme individuelles des différents paramètres utilisés habituellement dans ce type d'étude : rapport urine émise/eau consommée, quotient diurétique, élimination du sodium et du potassium, rapport sodium/potassium... montre que par rapport à l'eau distillée, l'eau de la Source Hount-Caoute entraîne une diurèse plus élevée.

Si l'on compare les chiffres obtenus au cours de la deuxième période de traitement où se manifeste l'effet de l'eau minérale sur la diurèse, la différence Capvern/eau distillée est statistiquement significative.

### ACTION D'UN TRAITEMENT PROLONGÉ (3 A 18 MOIS) PAR L'ALCOOL ET UNE EAU BICARBONATÉE SODIQUE SUR LE PANCRÉAS DU RAT

C. Rozé; J. de la Tour, J. Chariot, M. Souchard,  
J.-P. Camilleri (\*), C. Vaille, C. Debray

*Mots clés : Alcool, Sécrétion pancréatique, Enzymes pancréatiques, Eaux bicarbonatées sodiques, Rat.*

Il est important de savoir si les malades atteints de troubles pancréatiques peuvent tirer profit de la thérapeutique thermique.

Il est actuellement difficile d'en juger au plan clinique. Nous ignorons pratiquement tout des troubles fonctionnels du début de l'atteinte pancréatique et lorsque, cliniquement, nous pouvons affirmer cette atteinte elle n'est plus alors du ressort de la crénotherapie. Nous savons seulement que les médecins thermaux constatent que les séquelles de pancréatite ne sont pas aggravées par les eaux bicarbonatées sodiques et qu'elles en tirent avantageusement profit.

Nous avons donc essayé d'aborder ce problème par l'expérimentation animale en réalisant une alcoolisation chronique de longue durée.

L'effet de l'alcool sur le pancréas est connu de longue date [19]. Il a été très souvent mis en évidence, aussi bien chez l'homme [18, 25, 26, 32, 37, 59] que chez l'animal : porc [27, 62], lapin [45], chien [48, 55], rat [3, 9, 14, 15, 20, 21, 39, 41, 46, 47, 58]. Son rôle dans l'étiologie des pancréatites chroniques humaines n'est pas contesté, en particulier depuis les travaux du groupe de Sarles [37, 38, 42]. Mais il a fallu attendre ces dernières années pour provoquer des lésions pancréatiques notables après alcoolisation prolongée chez le chien [43] et chez le rat [41].

Au cours d'une intoxication d'une durée d'un an et demi, nous nous sommes attachés à suivre périodiquement les modifications de la sécrétion pancréatique basale, de la sécrétion stimulée par le 2 désoxy-D-glucose (2 DG), du contenu pancréatique en enzymes, de l'histologie pancréatique, et nous avons recherché si l'administration simultanée d'eau bicarbonatée sodique de Vichy pouvait modifier les lésions pancréatiques attendues. Nous avons de plus accordé une attention toute particulière aux groupes témoins pour essayer de dissocier les modifications liées au vieillissement de celles dues à l'alcool lui-même.

### MATÉRIEL ET MÉTHODES

Quatre cents rats mâles Wistar (R. Janvier, 53 - Le Genest) reçoivent comme nourriture l'aliment UAR 113 (teneur calorique 3000 Kcal/kg, réparties comme suit : protéines 27 %, lipides 13 % et glucides 60 % des calories totales). Ils sont répartis en quatre groupes de cent animaux. Le premier dispose, dès le sevrage, comme boisson, d'une solution aqueuse d'éthanol de concentration croissante jusqu'à un maximum de 20 % selon le plan suivant : 6 jours de solution à 5 %, 7 jours de solution à 10 %, 7 jours de solution à 15 %, ensuite solution à 20 % jusqu'à la fin de l'expérience. Les animaux, d'un poids initial de 80 à 90 g, sont groupés à raison de 5 par cage. On contrôle pendant toute la durée de l'expérience (3 à 18 mois) la consommation journalière de boisson par cage.

Les autres lots sont placés dans des conditions identiques mais reçoivent comme boisson soit de l'eau ordinaire (rats témoins), soit de l'eau de Vichy Grande Grille (V), soit V + éthanol à 20 %. Leur consommation de boisson est contrôlée. L'eau de Vichy embouteillée, conservée à l'abri de la lumière est utilisée moins de 8 jours après la captation.

#### A) Sécrétion.

Des groupes de 12 animaux sont sacrifiés après 3, 6, 12 et 18 mois. Ils sont mis à jeun le soir du dernier jour d'intoxication, dans des cages individuelles munies d'un plancher en grillage à larges mailles pour éviter la coprophagie. Ils continuent à disposer ad libitum de la solution d'éthanol à 20 %. Le lendemain matin, sous anesthésie à l'uréthane, la sécrétion biliaire est dérivée et la sécrétion pancréatique est recueillie par une technique de dilution continue qui permet de recueillir la totalité du suc pancréatique excrété [36]. On dose le sodium, les bicarbonates et les protéines totales dans la sécrétion [11, 36].

Les animaux sont thermorégulés à  $38 \pm 0,2$  °C. La sécrétion est recueillie pendant 7 heures, en commençant une heure après la création de la fistule. Chez les alcooliques comme chez les témoins (avec et sans V), après collecte de la sécrétion basale, on pratique 4 heures après le début du recueil, une injection intraveineuse de 2 DG (Sigma, réf. 103 C 5600) à la dose de 225 mg/kg

pour mesurer la réponse sécrétoire maximale du pancréas à ce stimulant. Le recueil est effectué toutes les heures avant l'injection de 2 DG, puis par fractions de 20 minutes pendant les 3 heures qui suivent.

Pour simplifier l'exposé des résultats, on n'a retenu ici que les valeurs basales précédant l'administration du 2 DG, et les valeurs maximales atteintes durant la période de 20 minutes où la réponse au 2 DG est la plus forte.

### B) Contenus pancréatiques.

A chacun des temps expérimentaux (sauf à 12 mois pour Vichy), deux groupes de rats alcooliques et deux groupes de témoins (avec ou sans Vichy) sont sacrifiés pour l'étude des contenus pancréatiques. Après 20 heures de jeûne, les animaux sont saignés à blanc par ponction de l'aorte abdominale sous anesthésie à la kétamine (100 mg/kg, IP). Le pancréas est prélevé, séparé du tissu adipeux et pesé. Un fragment prélevé au niveau de la tête est fixé dans le liquide de Dubosc-Brasil, inclus en paraffine et soumis à l'examen histologique après colorations par l'hématéine-éosine safran et le trichrome de Masson. Le reste du pancréas est utilisé pour les déterminations biochimiques.

Un homogénat au 1/10<sup>e</sup> est préparé dans NaCl 0,15 M (Ultra Turrax) 4 fois 15 s à 15 s d'intervalle, dans la glace pilée. Dans l'homogénat, on dose les protéines totales selon Lowry [24], l'amylase par une méthode amyloclastique à l'auto-analyseur Technicon [13], la lipase selon les principes de Desnuelle et coll. [17] sur substrat à base d'huile d'olive émulsionnée avec de la gomme arabique. Le trypsinogène et le chymotrypsinogène sont dosés après activation par la trypsine (8 µg de trypsine Sigma type IX par mg de pancréas, 20 h à 0 °C), selon Bieth et coll. [4, 5], respectivement sur substrat benzoyl arginine p-nitroanilide et succinyl-phényl alanine p-nitroanilide, 2 mM en tampon Tris. pH = 8, 50 mM, en présence de Ca<sup>++</sup> 1 M dans le cas de la chymotrypsine. Les acides nucléiques sont déterminés par la méthode de Schneider [44]. Les résultats sont exprimés en concentration par gramme de tissu frais, en contenu pour la totalité du pancréas et en activité spécifique rapportée au gramme de protéines.

### C) Traitement des résultats.

Les résultats ont été comparés entre eux par les méthodes de

l'analyse de variance, en décomposant à chaque temps la variation entre groupes en : effet de l'alcool, effet de Vichy et interaction. Un test significatif pour le poste interaction indique que le groupe alcool + Vichy se comporte différemment de la somme des effets simples alcool seul et Vichy seule.

## RÉSULTATS

### 1) Consommation d'alcool.

Le tableau I et la figure 1 récapitulent les résultats concernant la consommation de boisson et la consommation d'alcool (avec et sans Vichy) pendant toute la durée de l'expérience. On observe que chez les rats témoins, la consommation de boisson après une

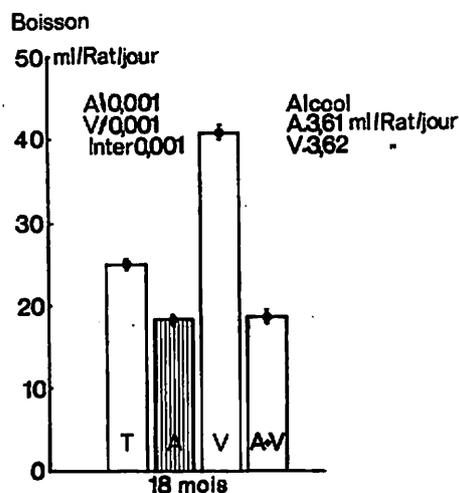


Fig. 1. — Consommation moyenne de boisson dans des lots de rats suivis pendant 18 mois. T = témoins, A = alcool 20 %, V = Vichy Grande Grille, A + V = alcool 20 % dans Vichy Grande Grille. M ± s ; n = 24 rats par groupe.

TABLEAU I

Consommation moyenne de boisson (ml/rat/jour) et d'éthanol pur (ml/rat/jour) dans les séries d'animaux sacrifiés à 3, 6, 12 et 18 mois de traitement (M ± s<sub>m</sub>; n = 24 animaux par groupe)

Temps (mois)	3		6		12		18	
	Boisson	Alcool	Boisson	Alcool	Boisson	Alcool	Boisson	Alcool
Eau	27,85 ± 0,259	—	30,96 ± 0,636	—	23,30 ± 0,295	—	25,01 ± 0,407	—
Eau + alcool	20,24 ± 0,425	3,58 ± 0,075	21,60 ± 0,238	4,10 ± 0,045	15,02 ± 0,219	2,93 ± 0,042	18,31 ± 0,321	3,61 ± 0,063
Vichy	37,78 ± 1,077	—	43,85 ± 1,111	—	36,64 ± 0,421	—	40,76 ± 0,984	—
Vichy + alcool	18,26 ± 0,502	3,24 ± 0,089	19,81 ± 0,283	3,90 ± 0,056	16,02 ± 0,372	3,00 ± 0,070	18,73 ± 0,618	3,62 ± 0,119
P effet alcool	< 0,001	—	< 0,001	—	< 0,001	—	< 0,001	—
P effet Vichy	< 0,001	—	< 0,001	—	< 0,001	—	< 0,001	—
P interaction	< 0,001	—	< 0,001	—	< 0,001	—	< 0,001	—

TABLEAU II  
Poids des rats (g) au cours de l'expérience ( $M \pm s_m$ ;  $n = 24$  animaux par groupe)

Temps (mois)	3	6	12	18
Eau	380 ± 7,8	432 ± 11,9	464 ± 13,2	483 ± 9,1
Eau + alcool	344 ± 9,4	420 ± 12,2	419 ± 11,7	433 ± 18,5
Vichy	390 ± 10,2	456 ± 10,5	482 ± 13,0	475 ± 15,0
Vichy + alcool	346 ± 6,4	375 ± 8,9	402 ± 16,0	410 ± 20,8
P effet alcool	< 0,001	NS	NS	< 0,01
P effet Vichy	NS	NS	NS	NS
P interaction	NS	NS	NS	NS

TABLEAU III  
Poids du pancréas (g) -  $M \pm s_m$ ;  $n = 10$  à 12 animaux par groupe

Temps (mois)	3	6	12	18
Eau	1,065 ± 0,0372	1,064 ± 0,0213	1,134 ± 0,0387	1,048 ± 0,0303
Eau + alcool	1,011 ± 0,0319	1,147 ± 0,0332	1,144 ± 0,0529	1,042 ± 0,0759
Vichy	1,029 ± 0,0250	1,160 ± 0,0388	—	1,218 ± 0,0593
Vichy + alcool	0,970 ± 0,0276	1,008 ± 0,0448	—	1,101 ± 0,0475
P effet alcool	NS	< 0,05	NS	NS
P effet Vichy	NS	< 0,05	—	< 0,05
P interaction	NS	< 0,01	—	NS

TABLEAU IV  
Poids du foie (g) -  $M \pm s_m$ ;  $n = 10$  à 12 animaux par groupe

Temps (mois)	3	6	12	18
Eau	9,40 ± 0,331	10,2 ± 0,30	11,9 ± 0,228	11,07 ± 0,303
Eau + alcool	9,05 ± 0,288	10,4 ± 0,38	11,1 ± 0,390	9,85 ± 0,495
Vichy	9,67 ± 0,225	10,7 ± 0,36	—	11,60 ± 0,769
Vichy + alcool	8,58 ± 0,198	9,35 ± 0,26	—	10,5 ± 0,868
P effet alcool	0,05	NS	NS	NS
P effet Vichy	NS	NS	—	NS
P interaction	NS	< 0,05	—	NS

légère augmentation initiale reste pratiquement constante pendant toute la durée de l'expérience et se situe en moyenne autour de 25 ml/rat/jour.

L'eau bicarbonatée sodique seule entraîne une augmentation significative ( $P < 0,001$ ) de la consommation de boisson. Celle-ci

est supérieure de 50 % environ à celle des rats buvant l'eau ordinaire (fig. 1).

Chez les alcooliques (avec et sans Vichy), la prise de boisson est un peu plus faible que celle des témoins, elle tourne autour de 20 ml/rat/jour au début de l'expérience pour se situer aux alen-

TABLEAU V  
Poids des reins (g) -  $M \pm s_m$ ; n = 10 à 12 animaux par groupe

Temps (mois)	3	6	12	18
Eau	2,16 ± 0,052	2,54 ± 0,060	2,434 ± 0,0471	2,733 ± 0,151
Eau + alcool	2,17 ± 0,058	2,39 ± 0,074	2,494 ± 0,066	2,490 ± 0,0861
Vichy	2,17 ± 0,050	2,40 ± 0,055	—	2,927 ± 0,235
Vichy + alcool	2,07 ± 0,046	2,27 ± 0,051	—	2,605 ± 0,199
P effet alcool	NS	NS	NS	NS
P effet Vichy	NS	NS	—	NS
P interaction	NS	< 0,05	—	NS

TABLEAU VI  
Poids des surrénales (mg) -  $M \pm s_m$ ; n = 10 à 12 animaux par groupe

Temps (mois)	3	6	12	18
Eau	42,8 ± 2,6	46,4 ± 2,1	49,3 ± 3,0	58,2 ± 2,9
Eau + alcool	38,1 ± 1,5	51,1 ± 3,1	51,7 ± 2,6	46,0 ± 1,8
Vichy	43,4 ± 1,9	46,2 ± 2,2	—	51,7 ± 4,1
Vichy + alcool	39,9 ± 2,1	46,2 ± 2,3	—	45,3 ± 2,4
P effet alcool	NS	NS	NS	< 0,05
P effet Vichy	NS	NS	—	NS
P interaction	NS	NS	—	NS

TABLEAU VII  
Protéines totales du pancréas (concentration en mg. g<sup>-1</sup>; contenu total en mg par pancréas) -  $M \pm s_m$ ; n = 10 à 12 animaux par groupe

Temps (mois)	3		6		12		18	
	Conc.	Contenu	Conc.	Contenu	Conc.	Contenu	Conc.	Contenu
Eau	231 ± 3,5	249 ± 11,5	206 ± 4,2	220 ± 7,10	214 ± 3,61	243 ± 9,39	194 ± 4,1	203 ± 6,9
Eau + alcool	208 ± 5,9	212 ± 11,1	204 ± 5,1	234 ± 8,75	195 ± 2,9	223 ± 11,0	164 ± 3,4	171 ± 13,6
Vichy	201 ± 8,5	207 ± 9,7	212 ± 4,7	244 ± 9,03	—	—	184 ± 7,5	223 ± 9,3
Vichy + alcool	217 ± 16,7	212 ± 20,8	193 ± 5,4	195 ± 12,47	—	—	163 ± 2,7	180 ± 9,6
P effet alcool	NS	NS	0,05	NS	< 0,01	NS	< 0,001	< 0,001
P effet Vichy	NS	NS	NS	NS	—	—	NS	NS
P interaction	NS	NS	NS	< 0,01	—	—	NS	NS

tours de 18 ml au bout de 18 mois. Ces résultats font apparaître une consommation d'alcool pur qui monte progressivement pendant les 3 premières semaines jusqu'aux alentours de 4 ml/rat/jour, pour se stabiliser ensuite en plateau avec une diminution légère entre 3 et 4 ml/rat/jour selon les mois étudiés.

## 2) Croissance.

Le poids des animaux est porté dans le tableau II. Les alcooliques ont un léger retard de croissance, leur poids est significativement inférieur tout au long de l'étude.

TABLEAU VIII

*Amylase du pancréas (concentration : 10<sup>3</sup> UE. g<sup>-1</sup> ; contenu 10<sup>3</sup> UE par pancréas) - M ± s<sub>m</sub> ; n = 10 à 12 animaux par groupe*

Temps (mois)	3		6		12		18	
	Conc.	Contenu	Conc.	Contenu	Conc.	Contenu	Conc.	Contenu
Eau	33,8 ± 1,37	36,6 ± 2,36	23,0 ± 1,70	24,6 ± 2,01	28,2 ± 2,05	32,0 ± 2,35	24,5 ± 2,21	25,7 ± 2,45
Eau + alcool	27,4 ± 1,82	28,0 ± 2,31	22,8 ± 2,38	26,3 ± 2,98	18,7 ± 1,71	21,1 ± 1,99	11,4 ± 2,13	12,8 ± 3,04
Vichy	22,6 ± 1,53	23,4 ± 1,77	23,6 ± 1,61	27,1 ± 1,82	—	—	20,7 ± 3,39	24,7 ± 4,0
Vichy + alcool	21,9 ± 1,8	21,5 ± 2,05	15,9 ± 2,54	16,5 ± 3,33	—	—	15,2 ± 0,9	16,8 ± 1,31
P effet alcool	< 0,05	< 0,05	NS	NS	< 0,01	< 0,01	< 0,001	< 0,001
P effet Vichy	< 0,001	< 0,001	NS	NS	—	—	NS	NS
P interaction	NS	NS	NS	< 0,05	—	—	NS	NS

TABLEAU IX

*Trypsinogène du pancréas (concentration : UE.g<sup>-1</sup> ; contenu : UE par pancréas) - M ± s<sub>m</sub> ; n = 10 à 12 animaux par groupe*

Temps (mois)	3		6		12		18	
	Conc.	Contenu	Conc.	Contenu	Conc.	Contenu	Conc.	Contenu
Eau	42,6 ± 2,32	46,1 ± 3,36	23,6 ± 1,52	25,2 ± 1,86	29,3 ± 1,58	33,0 ± 1,66	25,1 ± 2,78	26,5 ± 3,24
Eau + alcool	35,5 ± 2,52	36,0 ± 2,82	23,8 ± 2,16	27,3 ± 2,60	23,1 ± 1,58	26,5 ± 2,09	13,8 ± 2,18	14,9 ± 2,95
Vichy	31,7 ± 2,13	32,9 ± 2,61	26,6 ± 2,07	30,7 ± 2,52	—	—	20,8 ± 3,14	25,6 ± 4,30
Vichy + alcool	32,8 ± 2,45	32,1 ± 2,78	18,8 ± 2,93	18,8 ± 3,35	—	—	15,0 ± 1,66	16,9 ± 2,56
P effet alcool	NS	NS	NS	NS	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01
P effet Vichy	NS	< 0,05	NS	NS	—	—	NS	NS
P interaction	NS	NS	NS	< 0,05	—	—	NS	NS

### 3) Poids des organes.

Les variations du poids des organes sont peu marquées. Le pancréas (tableau III) est un peu plus gros chez les rats Vichy à 18 mois. Le foie est (avec et sans Vichy) un peu plus petit chez les alcooliques à 3 mois (tableau IV). Les reins (tableau V) ne sont pas modifiés. Les surrénales (tableau VI) sont légèrement diminuées (avec et sans Vichy) chez les alcooliques à 18 mois.

### 4) Protéines et enzymes.

La concentration des protéines dans le tissu pancréatique montre avec et sans Vichy une tendance significative à baisser avec le vieillissement des animaux, aussi bien chez les témoins que chez les alcooliques. D'autre part, chez les alcooliques, la concentra-

tion de protéines est toujours plus basse que chez les témoins (tableau VII).

En ce qui concerne les enzymes intra-pancréatiques, il convient tout d'abord de dissocier les variations observées au cours du vieillissement des effets propres à l'alcool. Le vieillissement a des effets sensiblement parallèles chez les alcooliques et chez les témoins, mais qui sont différents selon les enzymes considérés. La concentration de l'amylase tend à baisser avec l'âge ; cette variation est plus marquée chez les alcooliques que chez les témoins (tableau VIII) : - 28 % en 18 mois chez les témoins et - 58 % chez les alcooliques. Trypsinogène (tableau IX) et chymotrypsinogène (tableau X) baissent également avec le vieillissement.

La lipase subit des modifications inverses avec le vieillissement.

TABLEAU X

Chymotrypsinogène du pancréas (concentration : UE.g<sup>-1</sup> ; contenu : UE par pancréas) -  $M \pm s_m$ ; n = 10 à 12 animaux par groupe

Temps (mois)	3		6		12		18	
	Conc.	Contenu	Conc.	Contenu	Conc.	Contenu	Conc.	Contenu
Eau	8,18 ± 0,335	8,83 ± 0,550	6,85 ± 0,262	7,31 ± 0,345	5,95 ± 0,326	6,74 ± 0,406	4,72 ± 0,947	4,95 ± 0,298
Eau + alcool	5,50 ± 0,309	5,57 ± 0,361	6,10 ± 0,413	6,99 ± 0,488	3,20 ± 0,187	3,64 ± 0,261	3,07 ± 0,494	3,18 ± 0,503
Vichy	5,88 ± 0,308	6,07 ± 0,370	7,60 ± 0,414	8,77 ± 0,550	—	—	5,00 ± 0,489	6,07 ± 0,608
Vichy + alcool	5,31 ± 0,303	5,19 ± 0,382	5,15 ± 0,341	5,21 ± 0,476	—	—	2,86 ± 0,489	3,13 ± 0,375
P effet alcool	< 0,001	< 0,001	NS	NS	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,001
P effet Vichy	< 0,001	< 0,001	NS	NS	—	—	NS	NS
P interaction	< 0,01	< 0,01	< 0,02	< 0,01	—	—	NS	NS

TABLEAU XI

Lipase du pancréas (concentration : 10<sup>3</sup> UE. g<sup>-1</sup> ; contenu : 10<sup>3</sup> UE par pancréas) -  $M \pm s_m$ ; n = 10 à 12 animaux par groupe

Temps (mois)	3		6		12		18	
	Conc.	Contenu	Conc.	Contenu	Conc.	Contenu	Conc.	Contenu
Eau	8,80 ± 0,336	9,40 ± 0,423	9,83 ± 0,485	10,47 ± 0,552	14,4 ± 0,503	16,3 ± 0,786	11,9 ± 0,45	12,5 ± 0,51
Eau + alcool	5,64 ± 0,305	5,74 ± 0,406	7,87 ± 0,603	8,97 ± 0,678	9,08 ± 0,684	10,2 ± 0,724	7,54 ± 1,57	7,59 ± 1,21
Vichy	5,85 ± 0,432	6,06 ± 0,492	10,96 ± 0,505	12,6 ± 0,606	—	—	10,2 ± 1,27	12,2 ± 1,20
Vichy + alcool	4,79 ± 0,339	4,66 ± 0,382	6,73 ± 0,768	6,84 ± 0,985	—	—	6,43 ± 0,694	7,09 ± 0,826
P effet alcool	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,01	< 0,001
P effet Vichy	< 0,001	< 0,001	NS	< 0,05	—	—	NS	NS
P interaction	< 0,01	< 0,02	NS	< 0,01	—	—	NS	NS

sement : concentration et contenu tendent à augmenter avec le vieillissement dans tous les groupes (tableau XI).

Les effets de l'alcool seul se traduisent dans tous les cas par une diminution des contenus enzymatiques, significative à tous les temps du traitement, sauf au 6<sup>e</sup> mois où l'on observe sans explication évidente un rapprochement des niveaux enzymatiques dans le lot témoin et dans le lot alcoolique. L'abaissement des concentrations varie selon les enzymes et selon les temps de 20 à 45 % environ. L'observation des variations des contenus et des activités spécifiques montre très bien que l'évolution des rats alcooliques au cours du vieillissement est toujours parallèle à celle des témoins mais à un niveau inférieur (tableaux VIII à XI).

Les effets de l'eau de Vichy et ses interactions avec l'alcool sont différents à 3 mois d'une part, et entre 6 et 18 mois d'autre

part. A trois mois, l'eau de Vichy abaisse tous les contenus enzymatiques (fig. 2 à 5), comme le fait l'alcool ; cependant, l'action de l'alcool et celle de Vichy ne sont pas additives. A partir de 6 mois, les lots traités par Vichy seule ne sont pas différents des lots témoins (fig. 2 à 5) ; les lots alcool + Vichy ne sont pas différents des lots alcool seul.

##### 5) Acides nucléiques.

Les concentrations d'ADN et d'ARN dans le tissu pancréatique (tableaux XII et XIII) ne varient pas significativement avec et sans Vichy ni au cours du temps chez les témoins ou chez les alcooliques, ni à un même temps entre alcooliques et témoins, à l'exception d'une augmentation isolée de la concentration de l'ARN au 6<sup>e</sup> mois chez les alcooliques.

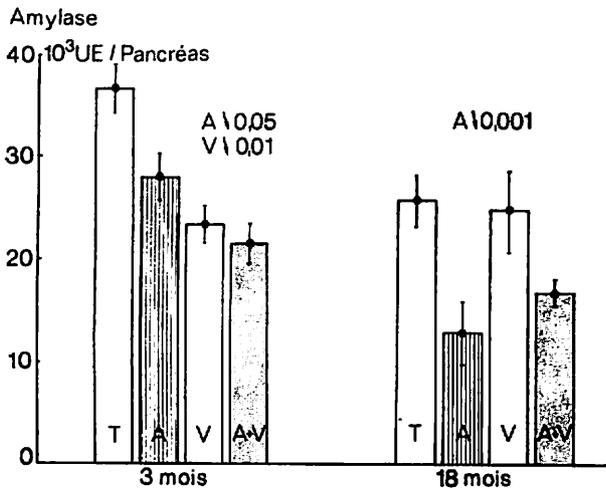


FIG. 2

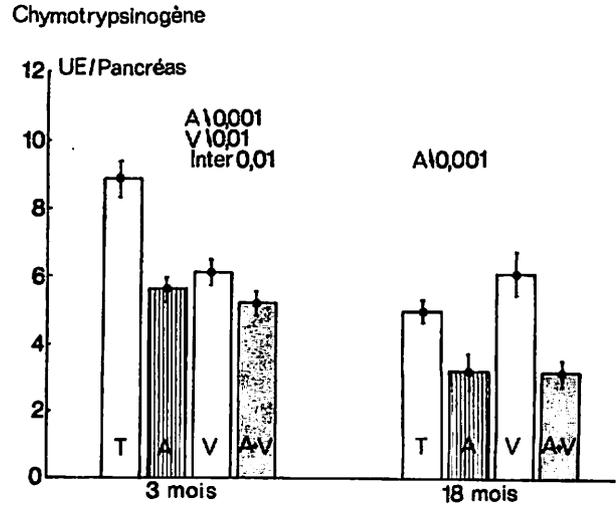


FIG. 5

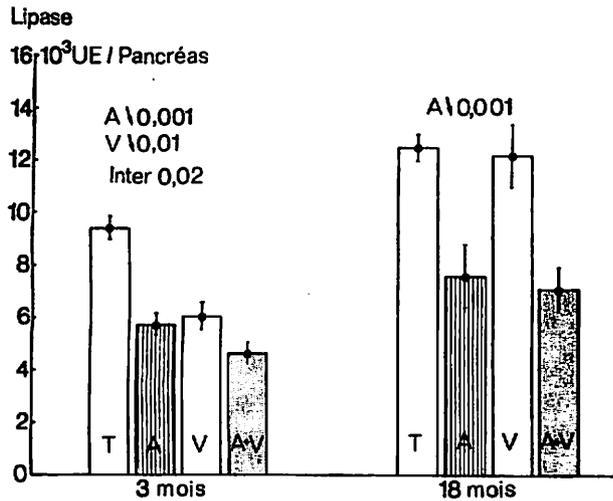


FIG. 3

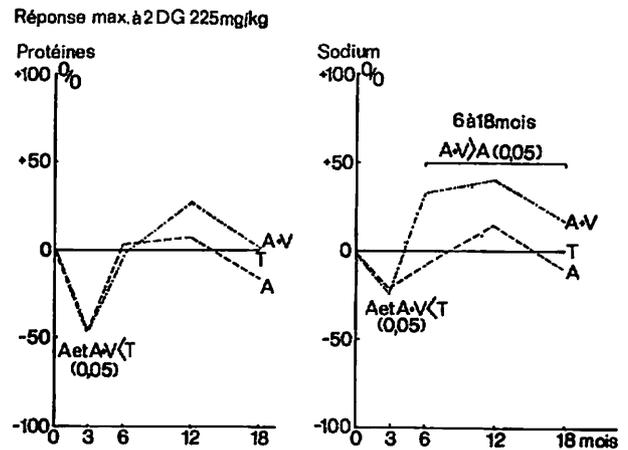


FIG. 6

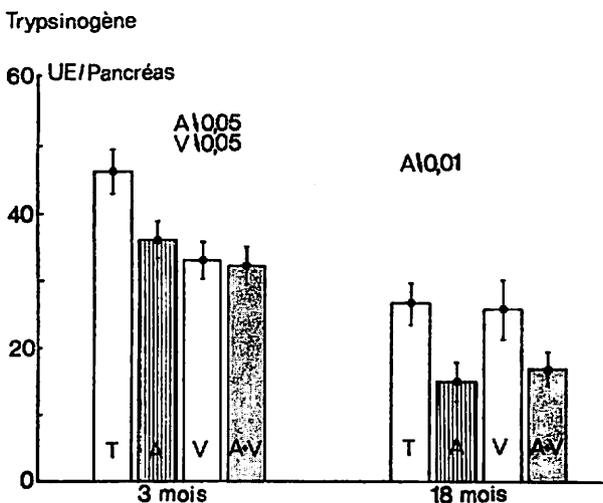


FIG. 4

Fig. 2. — Contenu total en amylase du pancréas, après 3 et 18 mois de traitement.  $M \pm s$  ;  $n = 10$  animaux par groupe. Abréviations comme fig. 1.

Fig. 3. — Contenu total en lipase du pancréas, après 3 et 18 mois de traitement. Inter = interaction. Le reste de la légende comme fig. 2.

Fig. 4. — Contenu total en trypsinogène du pancréas, après 3 et 18 mois de traitement. Le reste de la légende comme fig. 2.

Fig. 5. — Contenu total en chymotrypsinogène du pancréas, après 3 et 18 mois de traitement. Le reste de la légende comme fig. 2.

Fig. 6. — Réponse sécrétoire maximale du pancréas à la stimulation vagale par le 2-désoxyglucose (2 DG), après 3, 6, 12 et 18 mois de traitement. A = alcooliques ; A + V = alcooliques recevant l'eau de Vichy. A chaque temps la réponse est exprimée en pourcentage de la réponse observée dans le groupe témoin. L'excrétion des protéines reflète essentiellement les enzymes exocrines, celle du sodium reflète le volume de suc pancréatique sécrété.  $n = 10$  animaux par groupe à chaque temps.

TABLEAU XII

ADN du tissu pancréatique (concentration : mg DOR. g<sup>-1</sup> ; contenu : mg DOR par pancréas ; DOR = désoxyribose) - M ± sm ;  
n = 10 à 12 animaux par groupe

Temps (mois)	3		6		12		18	
	Conc.	Contenu	Conc.	Contenu	Conc.	Contenu	Conc.	Contenu
Eau	0,770 ± 0,0259	0,822 ± 0,0305	0,740 ± 0,0166	0,788 ± 0,0247	0,676 ± 0,0177	0,767 ± 0,0254	0,673 ± 0,041	0,702 ± 0,035
Eau + alcool	0,780 ± 0,0302	0,797 ± 0,0427	0,749 ± 0,0159	0,858 ± 0,0269	0,678 ± 0,0139	0,777 ± 0,0401	0,711 ± 0,075	0,773 ± 0,032
Vichy	0,749 ± 0,0293	0,772 ± 0,0365	0,744 ± 0,0316	0,859 ± 0,0447	—	—	0,655 ± 0,021	0,734 ± 0,035
Vichy + alcool	0,780 ± 0,0175	0,756 ± 0,0269	0,726 ± 0,0373	0,724 ± 0,0418	—	—	0,697 ± 0,035	0,760 ± 0,038
P effet alcool	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
P effet Vichy	NS	NS	NS	NS	—	—	NS	NS
P interaction	NS	NS	NS	< 0,01	—	—	NS	NS

TABLEAU XIII

ARN du tissu pancréatique (concentration : mg RIB. g<sup>-1</sup> ; contenu : mg RIB par pancréas ; RIB = ribose) - M ± sm ;  
n = 10 à 12 animaux par groupe

Temps (mois)	3		6		12		18	
	Conc.	Contenu	Conc.	Contenu	Conc.	Contenu	Conc.	Contenu
Eau	4,60 ± 0,273	4,97 ± 0,318	3,69 ± 0,106	3,92 ± 0,118	4,16 ± 0,063	4,72 ± 0,174	4,52 ± 0,183	4,72 ± 0,183
Eau + alcool	4,91 ± 0,281	4,91 ± 0,290	3,89 ± 0,194	4,46 ± 0,235	4,46 ± 0,063	5,17 ± 0,381	4,94 ± 0,226	5,16 ± 0,445
Vichy	4,55 ± 0,280	4,74 ± 0,377	3,62 ± 0,105	4,15 ± 0,204	—	—	4,84 ± 0,302	5,41 ± 0,334
Vichy + alcool	0,96 ± 0,198	4,78 ± 0,168	4,51 ± 0,249	4,58 ± 0,357	—	—	4,92 ± 0,152	5,39 ± 0,276
P effet alcool	NS	NS	0,01	NS	0,01	NS	NS	NS
P effet Vichy	NS	NS	NS	NS	—	—	NS	NS
P interaction	NS	NS	NS	NS	—	—	NS	NS

## 6) Sécrétion pancréatique externe.

### a) Sécrétion basale.

Chez les rats témoins, la sécrétion basale reste constante au cours du vieillissement, aussi bien en ce qui concerne la sécrétion hydrocarbonatée, que pour la sécrétion des protéines enzymatiques. Dans l'ensemble, la sécrétion basale des rats alcooliques ne diffère pas de celle des témoins, sauf au 3<sup>e</sup> mois où l'on note un abaissement significatif des débits de sodium (tableau XIV), de bicarbonate (tableau XV) et de protéines (tableau XVI). L'eau de Vichy augmente significativement la sécrétion basale de sodium à 3 mois (tableau XIV).

### b) Sécrétion stimulée par le 2 DG.

La sécrétion maximale de protéines provoquée par le 2 DG

est à 3 mois plus forte chez les témoins que chez les alcooliques (P < 0,05) ; elle décroît ensuite avec le vieillissement pour rejoindre celle des alcooliques. En pourcentage de la sécrétion observée chez les témoins, tous les alcooliques, avec ou sans Vichy, ont une sécrétion maximale diminuée à 3 mois, et qui remonte par la suite (fig. 6).

Chez les alcooliques, l'eau de Vichy ne modifie pas l'effet maximal de 2 DG à 3 mois. Entre 6 et 18 mois, elle augmente significativement la sécrétion hydrocarbonatée des alcooliques, par rapport aux rats alcool seul et par rapport aux témoins.

## 7) Histologie.

Les critères suivants ont été retenus et appréciés de façon semi-quantitative de + à +++ : charge granulaire sécrétoire, œdème interstitiel, infiltrats cellulaires inflammatoires, sclérose interstitielle.

TABLEAU XIV

Débit de sodium ( $\mu\text{Eq. h}^{-1}$ ) dans la sécrétion pancréatique externe basale et sous stimulation maximale par le 2 DG (225 mg/kg)  
 $M \pm sm$ ; n = 10 à 12 animaux par groupe

Temps (mois)	3		6		12		18	
	Basale	Maximale	Basale	Maximale	Basale	Maximale	Basale	Maximale
Eau	5,9 $\pm 0,399$	16,4 $\pm 2,48$	6,4 $\pm 0,573$	13,4 $\pm 0,944$	6,8 $\pm 0,829$	12,7 $\pm 1,98$	5,9 $\pm 1,66$	11,4 $\pm 2,950$
Eau + alcool	4,8 $\pm 0,261$	13,0 $\pm 2,00$	6,3 $\pm 0,819$	12,3 $\pm 1,07$	5,8 $\pm 0,802$	14,6 $\pm 2,91$	5,8 $\pm 1,07$	10,3 $\pm 1,88$
Vichy	6,9 $\pm 0,515$	15,6 $\pm 1,29$	6,6 $\pm 0,654$	15,0 $\pm 1,03$	5,4 $\pm 0,706$	13,4 $\pm 2,81$	5,4 $\pm 0,948$	14,5 $\pm 3,80$
Vichy + alcool	6,1 $\pm 0,569$	12,8 $\pm 1,42$	5,6 $\pm 0,383$	17,8 $\pm 2,63$	6,0 $\pm 0,727$	18,0 $\pm 2,52$	6,4 $\pm 0,747$	13,4 $\pm 1,56$
P effet alcool	< 0,05	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
P effet Vichy	< 0,05	NS	NS	< 0,05	NS	NS	NS	NS
P interaction	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

TABLEAU XV

Débit de bicarbonates ( $\mu\text{Eq. h}^{-1}$ ) dans la sécrétion pancréatique externe basale et sous stimulation maximale par le 2 DG (225 mg/kg)  
 $M \pm sm$ ; n = 10 à 12 animaux par groupe

Temps (mois)	3		6		12		18	
	Basale	Maximale	Basale	Maximale	Basale	Maximale	Basale	Maximale
Eau	1,87 $\pm 0,169$	6,52 $\pm 1,25$	1,58 $\pm 0,186$	5,04 $\pm 0,573$	1,81 $\pm 0,324$	4,38 $\pm 1,21$	1,71 $\pm 0,615$	3,87 $\pm 1,53$
Eau + alcool	1,37 $\pm 0,126$	4,71 $\pm 0,784$	1,55 $\pm 0,317$	5,40 $\pm 0,878$	1,76 $\pm 0,250$	5,34 $\pm 0,95$	1,14 $\pm 0,283$	3,58 $\pm 1,17$
Vichy	2,03 $\pm 0,232$	6,13 $\pm 0,572$	1,76 $\pm 0,262$	5,49 $\pm 0,580$	1,48 $\pm 0,189$	4,05 $\pm 0,841$	1,53 $\pm 0,247$	5,12 $\pm 1,54$
Vichy + alcool	1,73 $\pm 0,237$	5,38 $\pm 0,810$	1,70 $\pm 0,150$	7,41 $\pm 1,12$	1,82 $\pm 0,210$	6,29 $\pm 0,941$	1,48 $\pm 0,227$	4,65 $\pm 0,519$
P effet alcool	0,05	NS						
P effet Vichy	NS							
P interaction	NS							

Dans les différents groupes d'animaux témoins et alcooliques (avec et sans Vichy), il n'a été observé aucune différence significative de la charge granulaire sécrétoire acineuse avec les colorations utilisées.

Les seules modifications observées sont interstitielles. Elles restent dans l'ensemble très discrètes et doivent être interprétées en fonction de l'âge des animaux.

A 3 mois, on note des modifications œdémateuses dans 40 % des cas chez les alcooliques et dans 8 % des cas chez les témoins. Une fois sur deux, il s'y associe des infiltrats cellulaires minimes, mononuclées, histiolympocytaires. Ces altérations ne sont pas observées à 6, 12 et 18 mois.

Dans les groupes témoins et alcooliques, il existe de petits

foyers scléreux étoilés péricanalaires ou interstitiels, parfois tatoués d'hémossidérine, souvent associés à quelques éléments cellulaires mononuclées. Il n'y a aucune différence entre les groupes d'animaux témoins et alcooliques.

Par contre, l'incidence de ces lésions est moins importante à 3 ou 6 mois (10 %) qu'à 12 mois (35 %). A 18 mois, ces foyers scléreux ne sont pas plus nombreux, mais plus étendus, s'accompagnant d'îlots atrophiques parenchymateux avec régression canaliculaire des acini. Certains canaux excréteurs sont modérément dilatés, sans lithiase. Les îlots de Langerhans sont toujours normaux. Dans tous les cas, ces modifications restent focales, discrètes et ne réalisent jamais un aspect de pancréatite chronique.

TABLEAU XVI

*Débit des protéines (mg. h<sup>-1</sup>) dans la sécrétion pancréatique externe basale et sous stimulation maximale par le 2 DG (225 mg/kg)  
Moyenne et intervalle M ± 3m/M - 3m  
(du fait de l'utilisation d'une transformation logarithmique des données, cet intervalle n'est pas symétrique par rapport à la moyenne)*

Temps (mois)	3		6		12		18	
	Basale	Maximale	Basale	Maximale	Basale	Maximale	Basale	Maximale
Eau	1,26 (1,18-1,35)	12,5 (10,1-15,5)	1,09 (1,02-1,16)	8,4 (6,6-10,7)	1,04 (0,85-1,26)	5,2 (3,5-7,7)	1,05 (0,92-1,21)	5,1 (3,0-8,8)
Eau + alcool	1,09 (0,93-1,28)	6,8 (4,9-9,4)	0,97 (0,87-1,07)	8,7 (7,5-10,0)	0,84 (0,65-1,08)	5,6 (3,7-8,5)	0,58 (0,43-0,77)	4,4 (3,2-6,0)
Vichy	1,50 (1,36-1,64)	11,0 (8,7-13,9)	1,27 (1,17-1,37)	12,8 (11,5-14,2)	1,10 (0,87-1,39)	5,7 (3,9-8,3)	0,80 (0,6-1,05)	4,7 (2,6-8,4)
Vichy + alcool	1,00 (0,92-1,10)	6,7 (5,4-8,4)	0,91 (0,83-1,01)	8,2 (5,4-12,7)	0,78 (0,64-0,96)	6,6 (4,1-10,6)	1,00 (0,86-1,16)	5,2 (4,0-6,9)
P effet alcool	< 0,05	< 0,05	< 0,05	NS	NS	NS	NS	NS
P effet Vichy	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
P interaction	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Au niveau du foie, on note seulement quelques très discrètes lésions de stéatose hépatique. La technique utilisée ne permet donc pas d'obtenir une surcharge lipidique hépatique prolongée.

#### DISCUSSION

Nous retrouvons l'effet dipsique de l'eau bicarbonatée sodique (EBS) de Vichy que nous avons déjà observé [16]. Cet effet qui se maintient durant les 18 mois de l'expérimentation, ne s'oppose pas à la baisse de consommation de boisson induite par l'alcool, à l'inverse de ce que nous avons constaté avec les morphiniques [16].

Dans nos conditions expérimentales (alcool à 20 % en boisson) la prise d'alcool, avec ou sans EBS, a été de l'ordre de 3,5 ml d'alcool pur/rat/jour tout au long de l'expérience, ceci quel que soit l'âge des animaux. La prise d'alcool en ml/kg va donc de 17,5 ml/kg chez les rats de 200 g en début d'expérience, à 7 ml/kg seulement chez les rats de 500 g en fin d'expérience.

La consommation de boisson a toujours été plus faible chez les alcooliques que chez les témoins, à la différence de certains travaux qui montrent que l'alcool possède une action dipsique chez l'animal [1]. Nos observations confirment, par contre, celles de Le Magnen [23] qui observe que l'alcool provoque une hypodipsie très marquée. Comme dans nos expériences l'alcool est fourni en même temps que la boisson, il est impossible de différencier la part due à un effet hypodipsique proprement dit de celle d'une inappétence pour l'alcool.

De même, il est difficile de dire si le léger retard de croissance observé chez nos rats alcooliques est lié à l'alcool ou, ainsi que le soulignent Newell et coll. [28], à une réduction concomitante de la nourriture. Tous les auteurs ne sont pas unanimes sur l'évolution de la croissance des animaux : pas de variations [21, 31] ou faible diminution [6, 8, 34, 60]. Cependant, chez des rats soumis à un régime liquide isocalorique, recevant ou non de l'éthanol, le retard de croissance est également de l'ordre de 10 % en 3 mois [14].

La difficulté de faire boire une solution d'éthanol explique aussi

que l'on n'a jamais pu obtenir chez le rat, par cette méthode, un état de véritable dépendance [2, 27, 63]. Dans nos conditions expérimentales, nous n'avons pas trouvé en fait de taux d'alcoolémie significatif (supérieur à 0,2 g/l) au moment du sacrifice des animaux. On comprend ainsi que cette méthode ne permette pas d'obtenir de lésion histologique hépatique significative. Elle ne nous a pas non plus permis d'obtenir de lésions significatives du pancréas, bien que d'autres équipes, travaillant dans des conditions très voisines, en aient objectivées. Sarles et coll. [41] ont obtenu chez le rat Wistar des lésions focales proches de la pancréatite humaine après 20 à 30 mois d'un régime à 18 % de protéines. Soulignons cependant, qu'environ 50 % de leurs rats, aussi bien alcooliques que témoins, sont morts avant la fin de l'expérience. Plus récemment [22], les mêmes auteurs ont étudié l'histologie du pancréas de 2 rats soumis depuis 12 mois à l'alcool. Chez l'un d'eux, il existait d'importantes lésions de pancréatite chronique.

Tournut et coll. [56] ont rapporté des lésions de pancréatite chronique chez un rat sur sept alcooliques à 18 mois, cinq sur six alcooliques et deux sur cinq normaux à 24 mois. D'autres groupes travaillant dans les mêmes conditions, n'ont trouvé chez le rat Wistar aucune modification histologique pancréatique après deux ans de traitement par l'alcool [35].

Il est donc permis de se demander si le modèle utilisé n'est pas en fait valable pour étudier l'effet de l'alcool au stade fonctionnel, avant l'apparition de lésions histologiques significatives. Ce modèle s'avère intéressant pour l'étude des eaux minérales, puisqu'il n'y a pas encore de lésions histologiques irréversibles. Il permet d'affirmer que les eaux bicarbonatées sodiques n'aggravent pas les minimales lésions histologiques observées au cours d'une alcoolisation de 18 mois et ainsi, que la cure de Vichy ne risque pas de présenter un danger pour les buveurs d'habitude.

La comparaison des modifications du contenu enzymatique et de la réponse sécrétoire maximale du 2 DG après eau bicarbonatée sodique, pose un problème intéressant. On constate que V seule abaisse à 3 mois le contenu enzymatique du pancréas dans les mêmes proportions que l'alcool, alors qu'à 6 et 18 mois le contenu enzymatique des rats V ne diffère pas de celui des témoins qui est significativement supérieur à celui des rats alcoolisés. Or, chez les rats alcooliques, l'EBS de Vichy ne s'oppose pas à 3 mois à la baisse de la stimulation sécrétoire du 2 DG, alors qu'à 6, 12

et 18 mois elle renforce significativement la réponse hydrobicarbo-  
natée du 2 DG tant chez les alcooliques que chez les témoins.

Peut-on penser que l'action de l'alcool et de V sur le contenu  
enzymatique du pancréas est si importante à 3 mois qu'elle ne  
permet plus à celui-ci de répondre à une stimulation supplémen-  
taire ? Quel en serait alors la cause ? Pour l'alcool, il pourrait  
s'agir d'un vieillissement précoce puisque, par la suite, les répon-  
ses sécrétoires des témoins et des alcooliques sont sensiblement  
les mêmes. C'est ce que confirme un travail antérieur où nous  
objectivons, au 3<sup>e</sup> mois, une différence des courbes dose-réponse  
au 2 DG, chez les témoins et chez les alcooliques [12]. Tout se  
passe comme si, à 3 mois, le pancréas des rats alcooliques avait  
en quelque sorte prématurément vieilli, en répondant comme le  
pancréas d'un animal à 6 mois.

La modification biphasique de la réponse sécrétoire confirme  
certaines données d'autres groupes. Ainsi Laugier et Sarles [22]  
trouvent chez le rat éveillé une diminution de la sécrétion hydro-  
bicarbonatée basale au 4<sup>e</sup> mois, qui disparaît à partir du 8<sup>e</sup> mois.  
Ces auteurs trouvent, par contre, une augmentation de la sécré-  
tion protéique au 4<sup>e</sup> et 8<sup>e</sup> mois que nous n'avons pas retrouvée,  
mais les conditions de la mesure étaient différentes.

Pour l'EBS de Vichy on ne saurait invoquer un vieillissement  
précoce puisqu'à l'inverse de l'alcool, GG s'oppose par la suite  
à la baisse de la réponse sécrétoire au 2 DG induite par l'âge (18  
mois représente une importante fraction de la vie du rat). Cela  
malgré les modifications de l'équilibre des différents enzymes :  
augmentation de la lipase et diminution parallèle des enzymes  
protéolytiques. Ces constatations vont peut-être dans le sens des  
observations des cliniciens sur l'intérêt de la cure thermique pour  
la période dite du 3<sup>e</sup> âge.

Par ailleurs, l'augmentation de la sécrétion hydrobicarbonatée  
des rats alcool + V, en réponse au 2 DG, permet de se demander  
aussi quel peut être l'influence de la cure sur la formation des  
bouchons protéiques dont on pense qu'ils seraient responsables  
de l'atteinte pancréatique chez les alcooliques [38] ? Peut-on  
penser, puisqu'il existe par ailleurs, une « stabilité » de la sécrétion  
protéique, que l'EBS de Vichy permet en quelque sorte de réaliser  
un « lavage » du pancréas ?...

Pour expliquer les modifications sécrétoires au cours de  
l'alcoolisme chronique, on a fait appel à l'augmentation de la  
libération de gastrine [57] et de cholécystokinine [30, 61]. Plus  
récemment cependant, on admet que l'alcoolisme chronique  
n'entraîne pas d'augmentation de la libération de CCK-PZ [33]  
et provoque une diminution de la libération de sécrétine par  
l'acide intraduodéal [7].

L'intervention de mécanismes cholinergiques dans les effets  
pancréatiques de l'alcoolisme chronique a aussi été proposée  
[10, 29, 51, 53, 61]. L'hypersécrétion produite par l'alcool aigu  
chez des chiens alcooliques est supprimée par l'atropine [53],  
sur le plan histologique il y a moins d'acétylcholine estérase et  
plus de choline acétyltransférase dans le pancréas des chiens  
alcooliques [10].

Les résultats de cette étude, enfin, ont confirmé la diminution  
de la réponse pancréatique à la stimulation vagale par le 2 DG  
après trois mois d'alcoolisme [12]. A cette date cependant, l'EBS  
n'a pas antagonisé l'action de l'alcool. C'est seulement plus tardi-  
vement, à partir du 6<sup>e</sup> mois, qu'une modification de la sécrétion  
stimulée est apparue sous l'influence de l'EBS.

On peut donc penser que c'est spécialement au décours des  
petites lésions pancréatiques provoquées par le vieillissement  
spontané que l'EBS de Vichy peut présenter un intérêt thérapeu-  
tique. Cette hypothèse issue d'un travail expérimental chez l'ani-  
mal demanderait à être testée par des travaux réalisés chez l'hom-  
me. Il semble en tous cas qu'une telle expérimentation ne pré-

sente pas de risques chez les buveurs d'habitude, les lésions histo-  
logiques pancréatiques n'ayant été en aucune manière aggravées  
par l'EBS dans nos conditions.

## RÉSUMÉ

Nous avons recherché dans cette étude l'évolution de quelques  
paramètres pancréatiques au cours de traitements prolongés par  
l'alcool, et d'éventuelles modifications de cette action sous l'in-  
fluence d'une eau bicarbonatée sodique.

Des rats Wistar mâles, nourris par un régime standard en pel-  
lets, boivent ad libitum, selon les groupes : eau ordinaire, eau de  
Vichy Grande Grille (V), alcool à 20 % ou A + V. Après 3, 6, 12  
et 18 mois, on utilise des lots de 12 animaux pour mesurer les  
contenus pancréatiques en enzymes et en acides nucléiques, et  
la sécrétion pancréatique en fistule aiguë dans les conditions  
basales et sous stimulation maximale par le 2 désoxy-D-glucose  
(2 DG).

a) L'éthanol entraîne un léger retard de croissance, seul ou  
associé à V. b) La quantité de boisson ingérée est environ 50 %  
plus élevée dans le groupe V seule. Elle est, par contre, identique  
dans les groupes A et A + V (consommation moyenne d'alcool  
pur pendant toute l'étude : A = 3,55 ; A + V = 3,44 ml/rat/jour).  
c) Les poids du pancréas, du foie, des reins, des surrénales sont  
peu différents entre groupes. d) L'alcool donne une diminution  
de la concentration et du contenu des protéines totales, de l'amy-  
lase, de la lipase, du trypsinogène et du chymotrypsinogène dans  
le pancréas. e) V seule ne modifie pas les protéines totales pan-  
créatiques, mais abaisse les contenus en amylase, lipase, trypsi-  
nogène, chymotrypsinogène après trois mois de traitement. f) A + V  
entraîne un abaissement des taux enzymatiques égal ou supérieur  
à celui de A seul. g) ADN et ARN ne sont pas modifiés. h) L'al-  
cool diminue la sécrétion basale du sodium et des bicarbonates à  
3 mois, celle des protéines à 3 et 6 mois. V augmente légèrement  
la sécrétion basale de sodium à 3 mois. i) La sécrétion maximale  
de protéines stimulée par le 2 DG est diminuée par l'alcool à  
3 mois. Elle est semblable dans tous les groupes aux autres temps.  
La sécrétion hydrobicarbonatée maximale en réponse au 2 DG  
est plus élevée dans le groupe A + V entre 3 et 6 mois que chez le  
groupe A seul et chez les témoins. j) Le vieillissement des ani-  
maux entraîne des modifications des contenus enzymatiques et  
une diminution de la réponse maximale au 2 DG. k) Les lésions  
histologiques pancréatiques sont minimales et paraissent liées au  
vieillissement plus qu'aux traitements.

*Laboratoire de Biologie et Physiologie des Cellules Digestives,  
Faculté de Médecine X Bichat, 16, rue H.-Huchard, 75018 Paris.*

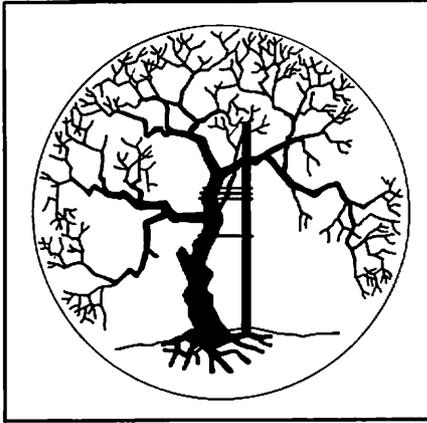
*(\*) Laboratoire d'Anatomie Pathologique, UER Broussais, Hôtel-  
Dieu, 75 Paris.*

## BIBLIOGRAPHIE

1. BAÏSSET A., MONTASTRUC P. — L'influence de l'alcool  
sur la soif. *Nouv. Presse Méd.*, 1976, 5, 2171-2173.
2. BEGLEITER H. — Ethanol consumption subsequent to phy-  
sical dependence. In : Alcohol intoxication and withdrawal. II. Advances in experimental medicine and biology.  
Edited by Gross M.M., Plenum Press, New York, 1975,  
vol. 59, 1 vol., 667 p., 373-378.
3. BELLEVILLE J., CLEMENT J. — Activités phospholipasi-  
que A<sub>2</sub>, lipasique, cholestéroléastasique et trypsique de  
pancréas de rat après ingestion chronique d'une dose aiguë  
d'éthanol. *J. Physiol. (Paris)*, 1974, 68, 543-553.
4. BIETH H., METAIS P. et WARTER J. — Étude des protéa-  
ses pancréatiques. I. Dosage de la trypsine par la benzoyl-  
arginine p nitroanilide et ses applications. *Ann. Biol. Clin.*,  
1966, 24, 787-803.
5. BIETH H., METAIS P. et WARTER J. — Étude des protéa-  
ses pancréatiques. II. Dosage de la chymotrypsine par la

- succinylphénylanine p nitroanilide et ses applications. *Ann. Biol. Clin.*, 1968, 26, 148-158.
6. BOYER J.-L. — Effects of chronic ethanol feeding on bile formation and secretion of lipids in the Rat. *Gastroenterology*, 1972, 62, 294-301.
  7. BRÉTHOLZ A., LEVESQUE D., VOIROL M., TISCORNIA O.-M., BLOOM S.-R., SARLES H. — Impaired secretion release in chronic alcoholic dogs. *Digestion*, 1978, 17, 437-440.
  8. BURLET C. — Recherches histophysiologiques sur les systèmes endocriniens en relation avec le métabolisme hydro-minéral au cours de l'intoxication éthylique chronique. Thèse Médecine, Université Nancy I, 1977.
  9. CAVARZAN A., TEIXERA A.-S., SARLES H., PALASCIANO G., TISCORNIA O. — Action of intragastric ethanol on the pancreatic secretion of conscious rats. *Digestion*, 1973, 13, 145-152.
  10. CELENER D., LECHENE DE LA PORTE P., TISCORNIA O. et SARLES H. — Histochemical study of cholinergic activities in exocrine pancreas of dogs ; modifications related to chronic alcoholism. *Biomedicine*, 1977, 27, 161-168.
  11. CHARIOT J., ROZE C. — Détermination automatisée de très faibles concentrations de bicarbonates. Application au suc pancréatique. *Ann. Biol. Clin.*, 1976, 34, 243-308.
  12. CHARIOT J., ROZE C., LA TOUR J. de, SOUCHARD M., HOLLANDE E., VAILLE C., DEBRAY C. — Effects of chronic ethanol consumption on pancreatic response to central vagal stimulation by 2 deoxy D glucose in the Rat. *Digestion*, 1977, 15, 425-437.
  13. CHARIOT J., ROZE C. et SOUCHARD M. — Dosage simultané des protéines totales et de l'amylase sur micro-échantillons de suc pancréatique de Rat. *Technicon Symp.* 2, 1966, 383-388.
  14. CHARIOT J., ROZE C., SOUCHARD M., VAILLE C. — Modifications pancréatiques après trois mois de régime liquide à haute teneur en éthanol chez le Rat. Soumis pour publication.
  15. DAGORN J.-C., FIGARELLA C., MICHEL R. et SARLES H. — Effets de l'alcoolisme chronique sur la synthèse des enzymes pancréatiques chez le Rat avant et après stimulation endogène de la sécrétion. *Biol. Gastroentérol.*, 1974, 7, 201-208.
  16. DEBRAY C., LA TOUR J. de, VAILLE C. et SOUCHARD M. — Action d'une eau bicarbonatée sodique sur la consommation de boisson et la sécrétion biliaire du rat traité par la morphine ou la codéine. *Presse Therm. Clim.*, 1974, 111, 59-63.
  17. DESNUELLE P., CONSTANTIN M.-J. et BALDY J. — Technique potentiométrique pour le dosage de la lipase pancréatique. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1955, 37, 285.
  18. DREILING D.-A., RICHMAN A., FRADKIN N.-F. — The role of alcohol in aetiology of pancreatitis. *Gastroenterology*, 1952, 20, 636-646.
  19. GIZELT A. — Über den einfluss des Alkohols auf die Sekretische tätigkeit und die Verdauungsfermente der Bauchspeicheldrüse. *Pflüger's Arch.*, 1906, 111, 630-637.
  20. HUTTUNEN R., HUTTUNEN P., JALOVAARA P. — The effect of intragastric alcohol ingestion on the pancreatic secretion of the Rat. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1976, 11, 103-106.
  21. JALOVAARA P. et HUTTUNEN F. — The effect of chronic ethanol ingestion on the pancreatic proteolytic enzymes and their inhibitors in the Rat. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1977, 12, 785-792.
  22. LAUGIER R. et SARLES H. — Effets de la consommation chronique d'alcool sur la sécrétion pancréatique exocrine du Rat. Variation en fonction de la durée de consommation. *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1977, 1, 767-774.
  23. LE MAGNEN J. — Alcool et régulation dipsique. *C. R. Acad. Sci.*, Paris, 1962, 741-743.
  24. LOWRY O.-H., ROSEBROUGH N.-J., FARR A.-L., RANDALL R.-J. — Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 1951, 193, 265-275.
  25. MARIN G.-A., WARD N.-L., FISCHER R. — Effect of ethanol on pancreatic and biliary secretions in humans. *Am. J. Dig. Dis.*, 1973, 18, 825-833.
  26. MOTT C., SARLES H., TISCORNIA O., GULLO L. — Inhibitory action of alcohol on human exocrine pancreatic secretion. *Am. J. Dig. Dis.*, 1972, 17, 902-910.
  27. MYERS R.-D., VEAL W.-L. — The determinants of alcohol preference in animals. In : *The Biology of alcoholism*, vol. 8, Physiology and Behavior. Ed. by Kissin B. and Begleiter K., Plenum Publishing Corporation, New York, 1972, 131-168.
  28. NEWELL G.-W., SHELLENBERGER T.-E., REINKE D.-R. — Chronic effects of alcohol muscatel and sherry, on the growth and performance of male Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1964, 6, 696-700.
  29. ORREGO-MATTE H., NAVIA E., FERES A., COSTA-MAILLERE L. — Ethanol ingestion and incorporation of <sup>32</sup>P into phospholipids of pancreas in the Rat. *Gastroenterology*, 1969, 56, 280-285.
  30. PALASCIANO G., TISCORNIA O.-M., HAGE G., SARLES H. — Chronic alcoholism and endogenous cholecystokinin-pancreozymin (CCK-PZ). *Biomedicine*, 1974, 20, 94-97.
  31. PATEK A.-J. Jr, BONRY S.-C., SABESIN S.-M. — Minimal hepatic changes in rats fed alcohol and a high casein diet. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1976, 100, 19-24.
  32. PIROLA R.-C., DAVIS A.-E. — The role of ethyl alcohol in the aetiology of pancreatitis. *Gut.*, 1967, 8, 526 (abstract).
  33. PLANCHE N.-E., CHAU-HUU T., LAI P.-P., SARLES H. — Chronic alcohol consumption does not modify cholecystokinin bloods levels estimated by bioassay in the Dog. *Digestion*, 1977, 16, 194-198.
  34. RATCLIFFE F. — The effect of chronic ethanol administration on the growth of rats. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1972, 197, 19-30.
  35. REBER H.-A., JOHNSON F.-E., MONTGOMERY C.-K., CARL W.-R., WONG M.-F. — The effect of chronic alcohol ingestion on rat pancreas. *Gastroenterology*, 1977, 72, 1117.
  36. ROZE C., LA TOUR J. de, CHARIOT J., SOUCHARD M., DEBRAY C. — Technique d'étude de la sécrétion pancréatique externe chez le Rat. *Biol. Gastroentérol.* (Paris), 1975, 8, 291-295.
  37. SARLES H. — Chronic calcifying pancreatitis-chronic alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology*, 1974, 66, 604-616.
  38. SARLES H. — Alcool et tractus digestif. Pluralité des mécanismes d'action. *Biol. Gastroentérol.* (Paris), 1976, 9, 93-98.
  39. SARLES H., FIGARELLA C. — Étude de l'action de l'éthanol et des graisses alimentaires sur le pancréas de Rat. I. Variations des enzymes pancréatiques. *Pathol. Biol.*, 1967, 15, 725-731.
  40. SARLES H., FIGARELLA C., CLEMENTE F. — The interaction of ethanol, dietary lipids and proteins on the Rat pancreas. I. Pancreatic enzymes. *Digestion*, 1971, 4, 13-22.
  41. SARLES H., LEBREUIL G., TASSO F., FIGARELLA C., CLEMENTE F., DEVAUX M.-A., FAGONDE B., PAYAN H. — A comparison of alcoholic pancreatitis in Rat and man. *Gut.*, 1971, 12, 377-388.
  42. SARLES H., SAHEL J. — Pancréatite chronique calcifiante alcool et pancréas. *Nouv. Presse Méd.*, 1974, 3, 13, 817-820.
  43. SARLES H., TISCORNIA O., PALASCIANO G. — Chronic alcoholism and Canine exocrine pancreas secretion. A long term follow-up study. *Gastroenterology*, 1977, 72, 238-243.
  44. SCHNEIDER W.-C. — Determination of nucleic acids in tissues by pentose analysis. In : Colowick and Kaplan, *Methods in enzymology*, 1957, vol. III, 680-684 (Academic Press, New York).
  45. SOLOMON N., SOLOMON T.-E., JACOBSON E.-D., SHANBOUR L.-L. — Direct effects of alcohol on in vivo and in vitro exocrine pancreatic secretion and metabolism. *Am. J. Dig. Dis.*, 1974, 19, 253-260.
  46. TASSO F., CLOP J., SARLES H. — The interaction of ethanol, dietary lipids and proteins on the rat pancreas. II. Ultrastructural study. *Digestion*, 1971, 4, 23-24.
  47. TASSO F., CLOP J., SARLES H., PICARD D. — Étude de l'action de l'éthanol et des graisses alimentaires sur le pancréas du Rat. II. Étude ultrastructurale. *Pathol. Biol.*, 1967, 15, 733-745.
  48. TISCORNIA O.-M., GULLO L., BARROS-MOTT C. de, DEVAUX M.-A., PALASCIANO G., HAGE G., SARLES H. — The effect of intragastric ethanol administration upon

- canine exocrine pancreatic secretion. *Digestion*, 1973, 9, 490-501.
49. TISCORNIA O., GULLO L., SARLES H. — The inhibition of canine exocrine pancreatic secretion by intravenous ethanol. *Digestion*, 1973, 9, 231-240.
  50. TISCORNIA O.-M., GULLO L., SARLES L., BARROS-MOTT C. de, BRASCA A., DEVAUX A., DEVAUX M.-A., PALASCIANO G., HAGE G. — Effects of intragastric and intraduodenal ethanol on canine exocrine pancreatic secretion. *Digestion*, 1974, 10, 52-60.
  51. TISCORNIA O.-M., HAGE G., PALASCIANO G., BRASCA A.-P., DEVAUX M.-A., SARLES H. — The effects of pentolinium and vagotomy on the inhibition of canine exocrine pancreatic secretion by intravenous ethanol. *Biomedicine*, 1973, 18, 159-163.
  52. TISCORNIA O.-M., LEVESQUE D., SARLES H., BRETHOLZ A., VOIROL M., MENDEZ DE OLIVEIRA J.-P.-M., SINGER M., DEMOL P. — Canine exocrine pancreatic secretory changes induced by an intragastric ethanol test meal. *Am. J. Gastroenterol.*, 1977, 67, n° 2, 121-130.
  53. TISCORNIA O.-M., PALASCIANO G., DZIENISZEWSKI J., SARLES H. — Simultaneous changes in pancreatic and gastric secretion induced by acute intravenous ethanol infusion. Effects of atropine and reserpine. *Am. J. Gastroenterol.*, 1975, 63, 389-395.
  54. TISCORNIA O., PALASCIANO G., SARLES H. — Effects of chronic ethanol administration on canine exocrine pancreatic secretion. *Digestion*, 1974, 11, 172-182.
  55. TISCORNIA O.-M., PALASCIANO G., SARLES H. — Atropine and exocrine pancreatic secretion in alcohol fed dogs. *Am. J. Gastroenterol.*, 1975, 63, 33-36.
  56. TOURNUT R., ESTIVAL A., VAYSSE N., RUMEAU J.-L., RIBET A. — Comparison of secretory modifications of the isolated pancreas in normal and alcoholic rats. Correlation with histological findings. A two years follow up study. XIth Symp. Europ. Pancr. Club, 1978, Zurich, Abstr.
  57. TRÉFFOT M.-J., TISCORNIA O.-M., PALASCIANO G., HAGE G., SARLES M. — Chronic alcoholism and endogenous gastrin. *Am. J. Gastroenterol.*, 1975, 63, 29-32.
  58. TREMOLIERES J., CARRE L., SCHEGGIA E., POTET F., MARTIN F. — Pancréatite nécrosante et hémorragique par administration d'éthanol à doses toxiques et répétées chez le Rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1963, 157, 1189-1190.
  59. VALENZUELA J.-E., SALINAS J., PETERMANN M. — Effect of ethanol on pancreatic enzyme secretion. *Gastroenterology*, 1974, 67, 991-995.
  60. VAN THIEL D.-H., WILLIAMS W.-D. Jr, GAVALER J.-S., LITTLE J.-M., ESTES L.-W., RABIN B.-S. — Ethanol. Its nephrotoxic effect in the Rat. *Am. J. Pathol.*, 1977, 89, 67-83.
  61. VOIROL M., BRETHOLZ A., LEVESQUE D., LAUGIER R., TISCORNIA O., SARLES H. — Atropine-induced inhibition of the enhanced CCK release in alcoholic dogs. *Digestion*, 1976, 14, 174-178.
  62. WHEATLEY I.-C., BARBEZAT G.-O., HICKMAN R., TERBLANCHE J. — The effect of acute ethanol administration on the exocrine pancreatic secretion of the pig. *Br. J. Surg.*, 1975, 62, 707-712.
  63. WISE R.-A. — Maximization of ethanol intake in the Rat. In : Alcohol intoxication and withdrawal. II. Advances in experimental medicine and biology. Edited by Gross M., Plenum Press, New York, 1975, vol. 59, 1 vol. 667 p., 279-294.



# Cahiers d'enseignement

de la

## S.O.F.C.O.T.

Collection dirigée par J. DUPARC



Vient de paraître

### N° 10 CONFERENCES D'ENSEIGNEMENT 1979

144 pages

- Allongement chirurgical du fémur
- Le poignet rhumatismal
- Nouveaux matériaux utilisés dans les prothèses totales de la hanche
- Ostéosynthèse dans les fractures du col du fémur
- Genu valgum de l'enfant
- Pied creux essentiel
- Fractures récentes de l'extrémité inférieure du radius
- Etat actuel de la chirurgie nerveuse périphérique
- Chondrocalcinose articulaire diffuse.

Prix en nos magasins : 170 F - 178 F Franco

### N° 9 MALADIE LUXANTE CONGÉNITALE DE LA HANCHE TRAITEMENT CHEZ L'ENFANT

sous la direction de J. MALLET

160 pages, 100 figures

- Directives thérapeutiques
- Troubles vasculaires iatrogènes
- Dépistage et traitement précoces
- La réduction lente
- La réduction chirurgicale
- Ostéotomie pelvienne de Salter
- Triple ostéotomie pelvienne de Pol Lecœur
- Ostéotomie fémorale
- Indications thérapeutiques
- Surveillance et appréciation des résultats
- Les traitements tardifs.

Prix en nos magasins : 185 F - 196 F Franco

**EN VENTE**

chez votre libraire spécialisé habituel ou à  
**EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANÇAISE**  
15, rue Saint-Benoît - 75278 PARIS CEDEX 06

# lithium oligosol®

## traitement catalytique des troubles du psychisme par les oligo-éléments

Gluconate de Lithium ..... 0.407 g  
Soluté isotonique glucosé ..... QSP 100 ml

1 ampoule 2 ml = 0,04 mEq de Lithium

A. M. M. 3075151 - Brevet n° 1.347.775

Visa PM 922 K 480

2 à 6 ampoules par jour en perlinguale

Ampoules injectables  
et pour la voie perlinguale (14 amp. x 2 ml.)

Prix public : 7,60 F pca 76 - 60/P

Remboursé par la Sécurité Sociale.

LITHIUM MIKROPLEX® (Allemagne fédérale) - LITHIUM GAMMASOL® (Bénélux)

LITHIUM OLIGOSOL® (Angleterre, Italie, Suisse)

**labcatal - catalyse biologique, thérapeutique fonctionnelle**  
**7, rue roger salengro, 92120 montrouge - tél. : 735.85.30**