

DOSAGE DE CERTAINS MÉTABOLITES INTERMÉDIAIRES TOXIQUES PAR LA MÉTHODE DES TESTS ENZYMATIQUES

ÉTIENNE DAUBRESSE and J.-L. DAUBRESSE

Institut Médical et Chirurgical, Bruxelles, Belgique

INTRODUCTION

Nous avons démontré au cours de plusieurs études antérieures¹⁻³ que des anomalies du métabolisme intermédiaire pouvaient être incriminées dans la genèse de nombreuses maladies chroniques. Dans la mise en évidence d'un état de dysfonctionnement métabolique, nous nous étions adressés jusqu'à présent à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

En 1951, l'un de nous⁴ avait déjà longuement rapporté et discuté les résultats d'une première étude portant sur 4 000 malades atteints d'affections chroniques diverses et soumis au test d'hyperglycémie provoquée. Il montrait que 56 pour cent des cas présentaient une épreuve d'hyperglycémie anormale. Confrontant ses recherches biochimiques avec ses observations cliniques et thérapeutiques, il put démontrer que les mesures thérapeutiques visant à corriger un dysfonctionnement métabolique faisaient atténuer et disparaître même les accidents pathologiques qui l'accompagnaient. Il soulignait notamment l'importance qu'il fallait accorder à la mise au repos d'une fonction métabolique surmenée par des habitudes alimentaires hypercaloriques dans le traitement de nombreuses affections inflammatoires (eczéma, rhumatisme, psoriasis) infectieuses chroniques et cancéreuses.

Dans un travail récent⁵, nous avons apporté une preuve catégorique supplémentaire de la fréquence avec laquelle de telles perturbations du métabolisme intermédiaire interviennent dans la genèse de nombreuses affections, et particulièrement de celles qui sont l'apanage de l'âge adulte.

Dans cette étude, nous nous étions donné comme tâche de suivre l'évolution de courbes d'hyperglycémie pathologiques. Nous avons ainsi réuni les 120 premiers dossiers de malades chez lesquels un ou plusieurs contrôles de l'épreuve d'hyperglycémie avaient été effectués dans les mois qui avaient suivi la mise en marche du traitement. Ces malades étaient atteints d'affections diverses et soumis à une thérapeutique basée en ordre principal sur un régime de restriction alimentaire globale mais portant surtout sur les hydrates de carbone. Nous avons ainsi démontré qu'une diététique pauvre en glucides, mais comportant les éléments protéiques et vitaminiques en quantité suffisante, apportait dans la majorité des cas une amélioration sensible et bien souvent un retour à la normale de la courbe d'hyperglycémie.

Dans ces travaux antérieurs, nous avions ainsi déjà émis l'hypothèse que, au cours de nombreux états malades, certains métabolites intermédiaires devaient se trouver dans l'organisme et dans le sang notamment en quantités

anormales. Une confirmation de cette hypothèse nous avait d'ailleurs déjà été donnée par les travaux expérimentaux de certains auteurs, et notamment par les nombreuses publications de Mme Dobrovolskaia-Zavadskaia de Paris⁶⁻⁹ qui, par l'expérimentation sur l'animal, avait prouvé l'action toxique de certains métabolites intermédiaires, tels que l'acide pyruvique et l'acide lactique, dans l'éclosion de divers états pathologiques. Au cours de ces travaux, cet auteur met en évidence le rôle joué par l'accumulation locale d'acide pyruvique dans les phénomènes de vieillissement et d'atrophie de la peau. Elle démontre également le rôle néfaste de l'accumulation dans l'organisme de ces métabolites intermédiaires dans la genèse de divers états pathologiques respiratoires, circulatoires, nerveux, dans certaines maladies infectieuses et au cours de l'éclosion des cancers.

Au cours de cette présente étude, la mise en évidence dans le sang de ces métabolites intermédiaires a pu être réalisée grâce à une méthode d'analyse biologique se basant sur les conditions d'édification naturelle de ces corps dans les cellules vivantes à savoir, une méthode de dosage utilisant les enzymes spécifiques qui catalysent leur transformation suivant des voies métaboliques normales. Ces nouvelles méthodes de dosage enzymatique, grâce à leur spécificité, permettent une détermination rigoureusement exacte des ces métabolites.

Dans cette dernière étude, nous avons donc poursuivi deux buts principaux :

(i) Nous avons voulu nous rendre compte s'il était possible, de mettre en évidence d'une façon plus probante encore, les perturbations du métabolisme intermédiaire que reflète une épreuve d'hyperglycémie pathologique. Nous nous sommes efforcés à cet effet de doser chez des malades atteints d'affections chroniques diverses, les taux sanguins de l'acide pyruvique, de l'acide α oxoglutarique et de l'acide lactique.

(ii) Wantant nous rendre compte de l'évolution de la pyruvicémie et des taux sanguins d'acide lactique et d'acide α -oxoglutarique sous l'influence d'un traitement comportant essentiellement une mise au repos de la fonction métabolique, nous avons refait ces dosages chez un certain nombre de malades quelques semaines après les premières analyses, ayant soumis les sujets étudiés à une thérapeutique basée en ordre principal sur un régime restrictif, pauvre en hydrates de carbone

CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

Nous avons effectué les dosages d'acide pyruvique, d'acide α -oxoglutarique et d'acide lactique sur un bon lot de malades (232 cas) soit ambulants, soit hospitalisés, souffrant d'affections chroniques très diverses, mais principalement de maladies de la peau. Sur ces 232 malades (115 hommes, 117 femmes), nous relevons 99 eczéma, 15 psoriasis, 23 cas d'infections staphylococciques cutanées, 13 alopecies diffuses (type séborrhéique) et 27 cas de dermatoses diverses. Les 55 autres malades soumis à ces dosages souffraient d'affections internes variées. Nous avons ainsi testé les taux sanguins d'acide pyruvique, d'acide lactique et d'acide α -oxoglutarique de 22 cas de rhumatisme chronique (arthroses ou arthrites), 6 cancers et 27 autres malades souffrant d'affections relevant de tous les domaines de la pathologie interne: 5 syndrômes pulmonaires (3 asthmes, 1 bronchite chronique avec emphy-

DOSAGE DE MÉTABOLITES INTERMÉDIAIRES TOXIQUES

sème, 1 tuberculose pulmonaire); 9 maladies neuro-psychiatriques (1 alcoolisme chronique, 3 névroses dépressives, 3 maladies de Parkinson, 1 polynévrite, 1 myélite transverse); 5 syndrômes digestifs (2 ulcères gastriques, 1 ulcère duodénal, 1 gastrite chronique, 1 lithiase vésiculaire); 3 syndromes cardio-circulatoires (1 insuffisance cardiaque, 1 hypertension maligne, 1 artérite des membres inférieurs); 2 néphroscléroses, 1 hydrocèle, 1 obésité pure, 1 fibrome utérin.

L'âge des malades se situe de 7 à 80 ans, 25 étant âgés de moins de 21 ans, 106 de 22 à 50 ans, 81 de 51 à 65 ans et 20 dépassant les 65 années.

Tous les dosages ont été faits chez des malades souffrant d'affection chronique pour lesquels une observation générale clinique et biologique était requise. Aucune discrimination ne fut donc faite dans le choix des malades faisant l'objet de cette étude, les dosages ayant été effectués à l'occasion des prélèvements de sang pour les analyses de routine demandées. Tous les cas étudiés ont été soumis à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée. Chez la plupart, nous avons contrôlé l'urée, le cholestérol et les protéines totales, ainsi que la vitesse de sédimentation.

Chez 25 malades présentant des résultats pathologiques, nous avons pu refaire les analyses des trois métabolites qui font l'objet de cette étude, après un temps de latence de quelques semaines au cours desquelles ces sujets ont été soumis à une thérapeutique comportant certains traitements médicamenteux ou physiothérapiques, mais principalement un traitement diététique visant à une mise au repos, plus ou moins longue et plus ou moins stricte selon les cas, de la fonction métabolique.

Chez la plupart de ces malades, le régime prescrit aura donc pour but une diminution de poids de manière à ramener celui-ci à plus ou moins brève échéance à une norme qui se rapproche le plus possible du poids physiologique. Ce retour au poids physiologique exigé comme base du traitement dans le plus grand pourcentage des malades sera réalisé par une réduction plus ou moins importante dans l'apport alimentaire global mais surtout hydrocarboné. Nous ne prétendons pas que les modifications rencontrées, comme nous le verrons, au cours de ces contrôles sont le résultat de cette seule mesure diététique. Beaucoup de malades ont, en effet, reçu à un moment ou l'autre de leur traitement des médications glandulaires et accessoirement vitaminiques et nous savons fort bien que les unes comme les autres peuvent agir comme des catalyseurs de la fonction métabolique. Chez la femme notamment, l'activité des ovaires semble jouer un grand rôle. Nous avons montré dans un récent travail¹⁰ la grande fréquence de dysfonctionnements ovariens au cours de diverses maladies cutanées et l'intérêt de leur correction dans la conduite du traitement.

TECHNIQUE DES DOSAGES

Les taux de l'acide pyruvique, de l'acide α -cetoglutarique et de l'acide lactique étaient mesurés par la méthode des tests enzymatiques. La méthode des tests enzymatiques nous a paru beaucoup plus précise que les méthodes colorimétriques qui, du moins en ce qui concerne la mesure de l'acide pyruvique, ne comportaient pas une spécificité suffisante.

Les analyses ont été effectuées les sujets étant à jeun et n'ayant reçu au

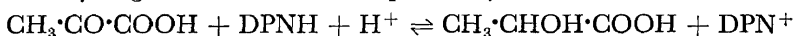
préalable aucun traitement qui aurait pu les influencer en quoi que ce soit. Les prélèvements de sang nécessaire aux dosages ont, en effet, suivi d'un ou quelques jours seulement la date de la première visite. Les tests enzymatiques étant des épreuves extrêmement sensibles, nous nous sommes efforcés à nous entourer du maximum de précautions pour obtenir des résultats dont l'exactitude ne puisse être sujette à caution. Les ferments ont été conservés en glacière et ont toujours été utilisés dans les 24 à 48 heures qui suivaient leur mise en dilution. La propreté du matériel de verrerie a été constamment l'objet d'un contrôle méticuleux, les pipettes utilisées sortant du séchoir. Grâce à des solutions étalons, nous avons contrôlé à intervalles très réguliers l'activité des lots de substances enzymatiques fournies. Enfin, comme nous l'exposerons ultérieurement, une série de 28 sujets témoins nous a permis de comparer nos valeurs " normales " avec celles données par divers auteurs.

La méthode des tests enzymatiques est basée sur l'absorption lumineuse d'un coenzyme ou d'un substrat participant à la réaction fermentaire. Dans la plupart des analyses basées sur cette méthode, il s'agit de la mesure de l'absorption lumineuse de diphospho-pyridine-nucléotide réduite (DPNH). On sait que cette substance intervient comme cofacteur dans beaucoup de processus d'oxydo-réductions biologiques. Cette absorption se fait avec un rayonnement dont la longueur d'onde est de 340 μ . Il faut donc travailler avec un photomètre à rayons ultra-violet.

Nous avons utilisé pour nos déterminations les trousseaux " Biochemica Test Combination " (préparées par la firme Boehringer), contenant tous les réactifs et les ferments nécessaires. Ces trousseaux sont fournis prêts à l'emploi pour chacun des trois dosages que nous avons effectués. Nous donnons ici les principes des réactions de base des différents dosages. Pour la technique proprement dite des analyses, nous renvoyons les lecteurs aux articles spécialisés sur ces sujets¹¹⁻¹⁸.

Dosage enzymatique de l'acide pyruvique

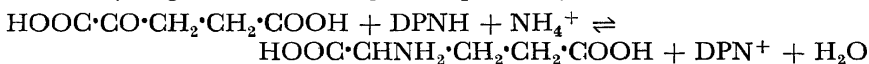
La déshydrogénase de l'acide lactique catalyse la réaction :



La réaction normale est dirigée de droite à gauche vers la formation d'acide pyruvique. En augmentant la concentration d'hydrogène par l'adjonction de DPNH, la réaction change de direction et l'acide pyruvique se transforme en acide lactique. L'oxydation d'une mole de DPNH correspond à la présence d'une mole d'acide pyruvique et la disparition de la première substance permet par relations stoechiométriques de mesurer quantitativement la seconde.

Dosage enzymatique de l'acide α -oxoglutarique

La déshydrogénase de l'acide glutamique catalyse la réaction :



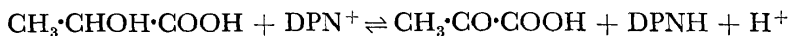
Un surplus d'ions NH_4^+ et de DPNH déplace l'équilibre réactionnel vers la droite, si bien qu'en présence de la déshydrogénase de l'acide glutamique,

DOSAGE DE MÉTABOLITES INTERMÉDIAIRES TOXIQUES

l'acide α -oxoglutarique se transforme quantitativement en glutamate. Au cours de la réaction, le DPNH fonctionne en tant que donateur d'ions H^+ , et la disparition d'une mole de DPNH correspond en relations stoechiométriques à la transformation d'une mole d' α -oxoglutarique.

Dosage enzymatique de l'acide lactique

Ici encore le principe est la catalyse de la réaction fermentaire entre le métabolite à étudier et le DPN par la déhydrogénase spécifique. La formule réactionnelle utilisée dans cette mesure sera donc la suivante:



L'équilibre réactionnel s'établit normalement dans le sens de la formation d'acide pyruvique. Dans un milieu alcalin, la présence d'un surplus de DPN fait dévier la réaction dans le sens de la formation d'acide pyruvique à condition que celui-ci soit absorbé au fur et à mesure de sa production par un corps tel que la semicarbazone. La formation de DPNH en relation stoechiométrique permet de mesurer quantitativement la transformation de l'acide lactique en acide pyruvique.

VALEURS NORMALES ET PATHOLOGIQUES DES TAUX DES ACIDES PYRUVIQUE, α -OXOGLUTARIQUE ET LACTIQUE DANS LE SANG

Les valeurs moyennes normales des taux d'acide pyruvique, d'acide α -oxoglutarique et d'acide lactique estimées sur la base de tests enzymatiques par différents auteurs et par nous-mêmes sur un groupe de 28 sujets témoins donnent les chiffres montrés (*Tableau 1*). Dans l'interprétation de

Tableau 1. Valeurs moyennes normales des taux d'acides pyruvique, α -oxoglutarique et lactique dans le sang

<i>Auteur(s)</i>	<i>Acide pyruvique (mg/100ml)</i>	<i>Acide α-oxo- glutarique (mg/100ml)</i>	<i>Acide lactique (mg/100ml)</i>
Redetzki (1956)	0,570	—	—
Kyank (1958)	0,640	0,154	—
Seitz (1955)	—	0,170	—
Thorn (1955)	—	—	10-15
Daubresse et Daubresse* (1959)	0,561	0,214	11,96

* Sur 28 sujets témoins.

nos résultats, nous avons considéré comme normaux les taux à jeun dont les valeurs maxima n'atteignaient pas: 0,700 mg/100 ml pour l'acide pyruvique, 0,250 mg/100 ml pour l'acide α -oxoglutarique et 15 mg/100 ml pour l'acide lactique. Nous avons estimé les valeurs pathologiques au moyen de signes conventionnels (signe + dont le nombre varie de un à quatre suivant

l'intensité des écarts par rapport aux valeurs normales). Nous avons codifié l'interprétation des résultats de la manière suivante:

Une croix (+) signifie que:

- (a) le taux d'acide pyruvique compris entre 0,700 et 1 mg/100 ml;
- (b) le taux d'acide α -oxoglutarique compris entre 0,250 et 0,400 mg/100 ml;
- (c) le taux d'acide lactique compris entre 15 et 20 mg/100 ml.

Deux croix (++) signifient que:

- (a) le taux d'acide pyruvique compris supérieur à 1 mg/100 ml;
- (b) le taux d'acide α -oxoglutarique compris supérieur à 0,400 mg/100 ml;
- (c) le taux d'acide lactique supérieur compris à 20 mg/100 ml.

Le nombre de croix interprétant chaque ensemble de résultats est égal à la somme des écarts obtenus dans les trois différentes analyses.

RÉSULTATS DES DOSAGES DES ACIDES PYRUVIQUE, α -OXOGLUTARIQUE ET LACTIQUE CHEZ 232 MALADES ATTEINTS D'AFFECTIONS CHRONIQUES DIVERSES

Étude statistique générale

Le *Tableau 2* nous révèle les chiffres moyens globaux des 232 cas ayant fait l'objet de nos observations. Elle nous montre que, tant chez les hommes

Tableau 2. Les chiffres représentent les moyennes globales des taux d'acides pyruvique, α -oxoglutarique et lactique, effectués à l'aide de ses enzymatiques chez les 232 malades ayant fait l'objet de cette étude. Les symboles de la colonne finale indiquent la moyenne des écarts pathologiques correspondants

<i>Nombre de cas</i>	<i>Acide pyruvique (mg/100ml)</i>	<i>Acide α-oxo- glutarique (mg/100ml)</i>	<i>Acide lactique (mg/100ml)</i>	<i>Symbole</i>
Hommes: 115	0,837	0,259	15,72	+++
Femmes: 117	0,810	0,251	15,08	+++
Total: 232	0,823	0,255	15,40	+++

que chez les femmes, les valeurs moyennes des trois différents dosages s'écartent nettement des valeurs normales. Nous obtenons, en effet, dans les deux groupes un écart ++++. Les moyennes globales nous donnent 0,823 mg/100 ml pour l'acide pyruvique, 0,255 mg/100 ml pour l'acide α -oxoglutarique et 15,40 mg/100 ml pour l'acide lactique, soit un écart + dans chacun des 3 dosages.

Le *Tableau 3* résume le nombre de cas et leurs pourcentages présentant soit des valeurs normales, soit des écarts pathologiques et ce pour l'ensemble des trois épreuves. Nous avons retenu 220 cas, les 12 autres restant n'ayant pas été l'objet des trois dosages simultanés. Ces chiffres nous montrent que 19 cas seulement (soit 8,5 pour cent) des malades présentent des taux normaux dans les trois analyses. Les 201 cas restant (soit 91,5 pour cent) des malades montrent des valeurs pathologiques dans l'une ou l'autre des épreuves dont les écarts varient de + à ++++. Parmi ceux-ci, 55

DOSAGE DE MÉTABOLITES INTERMÉDIAIRES TOXIQUES

Tableau 3. Le nombre et le pourcentage des valeurs normales et des différents écarts pathologiques des tests enzymatiques dans les 220 cas ayant fait l'objet des trois dosages simultanés (les acides pyruvique, α -oxoglutarique et lactique)

<i>Symbole</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage de cas totaux</i>
—	19	8,5
+	55	25
++	58	26,5
+++	60	27
++++	17	8
+++++	10	4,5
++++++	1	0,5

(soit 25 pour cent) présentent un écart +, 58 (soit 26,5 pour cent) montrent un écart ++, 60 (soit 27 pour cent) montrent un écart +++, les 17 et 11 derniers cas présentent respectivement des écarts de ++++ et +++++ ou ++++++. À l'analyse, il ressort que c'est le taux d'acide pyruvique qui présente le plus souvent une élévation au-dessus de la normale puisque celle-ci se retrouve dans plus de 75 pour cent des cas.

Influence de l'âge

Nous avons voulu nous rendre compte s'il existait une différence statistique dans les résultats enregistrés en fonction des divers groupes d'âges auxquels faisaient partie les sujets ayant fait l'objet de ces analyses. Nous avons ainsi calculé les valeurs moyennes de quatre groupes de malades (*Tableau 4*).

Tableau 4. Moyennes des taux d'acides pyruvique, α -oxoglutarique et lactique dans les 232 malades étudiés, et groupes dans les quatre catégories d'âge

<i>Catégorie d'âge (ans)</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Acide pyruvique (mg/100ml)</i>	<i>Acide α-oxo-glutarique (mg/100ml)</i>	<i>Acide lactique (mg/100ml)</i>	<i>Symbole</i>
0-20	Hommes: 11	0,796	0,196	14,47	+
	Femmes: 15	0,882	0,251	14,59	++
	Total: 26	0,839	0,223	14,53	+
21-50	Hommes: 49	0,793	0,252	15,14	+++
	Femmes: 55	0,792	0,249	14,72	+
	Total: 104	0,792	0,250	14,93	++
50-65	Hommes: 44	0,920	0,271	16,08	+++
	Femmes: 37	0,805	0,247	15,59	++
	Total: 81	0,862	0,259	15,83	+++
65+	Hommes: 12	0,846	0,291	17,72	+++
	Femmes: 9	0,817	0,255	16,01	+++
	Total: 21	0,831	0,273	16,86	+++

Le groupe des malades de 0 à 20 ans (26 cas) montre des valeurs moyennes symbolisées par un écart +. Dans le groupe des sujets âgés de 21 à 50 ans (104 cas), nous obtenons un écart ++. Dans les deux derniers groupes

d'âges (51 à 65 ans et plus de 65 ans), les chiffres sont encore plus élevés. En effet, dans les 81 cas du troisième et les 21 cas du quatrième groupe, les valeurs moyennes peuvent être symbolisées par +++.

Le fait que des produits de dégradations du métabolisme intermédiaire tels que l'acide pyruvique, l'acide α -oxoglutarique et l'acide lactique se retrouvent en quantité plus grande chez des malades âgés que chez les malades jeunes, semble prouver que l'usure de la fonction métabolique et de ce fait, le degré de son dysfonctionnement, sont d'autant plus accusés que l'âge avance.

Statistique comparative dans divers états morbides

Nous avons classé les 232 observations en quelques groupes représentant les états pathologiques les plus fréquemment rencontrés dans notre étude.

Eczémas (99 cas)—Il s'agit de syndromes eczémateux chroniques dont les premières manifestations remontent dans la plupart des cas à plusieurs années, la durée moyenne ayant été évaluée à 7 ans.

Nous retenons dans ce groupe des écarts moyens +++ tant dans le sexe féminin que dans le sexe masculin. Les taux moyens nous donnent les chiffres suivants: acide pyruvique, 1,841 mg/100 ml; acide α -oxoglutarique, 0,261 mg/100 ml; acide lactique, 15,50 mg/100 ml. Les chiffres semblent un peu plus élevés dans le sexe masculin que dans le sexe féminin.

Dans les 95 cas où le groupe complet des trois analyses a pu être effectué, nous ne relevons au total que 9 cas présentant des taux tout à fait normaux.

Psoriasis (15 cas)—Les sujets de ce groupe sont atteints de psoriasis plus ou moins profus, dont la durée varie de moins de 1 à 25 ans (durée moyenne 9 ans).

Chez ces malades, nous retrouvons également des résultats nettement pathologiques, tant dans le sexe masculin que dans le sexe féminin. L'écart moyen est, en effet, +++ dans les deux catégories.

Les taux moyens des trois dosages ont été évalués comme suit : 0,877 mg/100 ml pour l'acide pyruvique; 0,271 mg/100 ml pour l'acide α -oxoglutarique et 16,02 mg/100 ml pour l'acide lactique.

Infections staphylococciques de peau (23 cas)—Ce groupe est composé de malades souffrant de folliculite staphylococcique. Nous y avons groupé indistinctement tous les aspects que peuvent présenter les lésions infectieuses folliculaires : furonculose, acné vulgaire, acné rosacée, abcès tubéreux. Il s'agit de cas chroniques de gravité moyenne.

Nous relevons dans ce groupe un écart moyen de +, le taux moyen de l'acide pyruvique s'élevant à 0,794 mg/100 ml chez les hommes et à 0,706 mg/100 ml chez les femmes. Dans les deux sexes, la moyenne des dosages d'acide α -oxoglutarique et d'acide lactique s'est révélée normale.

Alopécies séborrhéiques (13 cas)—Les malades qui ont été groupés dans cette catégorie présentaient tous, tant dans le sexe féminin que dans le sexe masculin, une chute de cheveux importante et tenace (le début de celle-ci remontait dans tous les cas à plus de 1 an et chez la plupart à plus de 2 ans) avec exagération marquée du flux séborrhéique. Il ne s'agit donc pas d'ennuis banaux ou transitoires mais d'un état maladif bien établi du cuir chevelu. Sur les 13 cas, 9 étaient âgés de moins de 30 ans.

Les tests enzymatiques effectués dans les 8 cas féminins d'alopécie simple

DOSAGE DE MÉTABOLITES INTERMÉDIAIRES TOXIQUES

nous donnent des valeurs moyennes sensiblement normales. Nous constatons cependant dans 5 cas des taux nettement trop élevés d'un ou plusieurs des trois métabolites testés. Les 5 cas masculins présentent tous des écarts pathologiques, les valeurs moyennes obtenues donnant les chiffres suivants: acide pyruvique, 0,819 mg/100 ml; acide α -oxoglutarique, 0,263 mg/100 ml; acide lactique, 13,85 mg/100 ml. Ces résultats confirment à nos yeux l'hypothèse que nous avons, ainsi que nous l'avons déjà dit, formulée depuis bien longtemps sur le rôle joué par des métabolites intermédiaires toxiques dans l'éclosion de la chute des cheveux¹⁹. Ils semblent confirmer également l'opinion que chez la femme, le processus d'intoxication métabolique lente conduisant à l'atrophie du bulbe pileux peut s'effectuer à " bas bruit ", le bulbe pileux étant particulièrement sensibilisé du fait d'un dysfonctionnement de certains organes glandulaires et des glandes génitales en particulier.

Affections cutanées diverses à l'exception des cancers (27 cas)—Ce groupe disparate comprend toute une série d'entités dermatologiques non classifiables en groupes distincts, vu le petit nombre de cas. Ces syndrômes offrent des aspects particuliers à l'origine de leur classification distincte. Ils entrent, néanmoins, tous dans l'une ou l'autre catégorie des états de souffrance cellulaire: qu'il s'agisse de cellulite inflammatoire telle que lupus érythémateux, la maladie de Dühring, l'urticaire, le lichen plan, le prurit anogénital; de cellulite inflammatoire avec infection, telle que l'aphtose, la lupoïde miliaire, l'érythème induré de Bazin; de cellulite atrophique telle que l'ulcère de jambe, la sclérodermie, le kraurosis; la cellulite nodulaire telle que la kératos séborrhéique.

Nous constatons que les 14 cas masculins présentent des tests enzymatiques nettement perturbés (écart moyen : +++). Les 13 cas féminins montrent des valeurs moins élevées (écart moyen : +).

Il est évident que, dans tous ces états morbides, des composantes multiples et fort diverses d'ordre métabolique, nerveux, hormonal, constitutionnel prennent part à leur éclosion. Il nous semble cependant logique de penser que des troubles du métabolisme intermédiaire ont pu, chez un certain nombre d'entre eux, intervenir à un degré plus ou moins important dans la chaîne des processus pathogéniques ayant suscité leur apparition.

Rhumatismes (22 cas)—Nous avons pu réunir dans ce groupe 9 hommes et 13 femmes présentant un syndrôme de rhumatisme chronique. La durée moyenne de leur affection est située entre 4 et 5 ans. Il s'agit chez certains d'une franche polyarthrite chronique évolutive. D'autres sont atteints de formes moins accusées de la maladie rhumatismale: rhumatisme chronique " diathésique ", ostéo-arthrose dégénérative.

Les tests enzymatiques montrent chez tous les rhumatisants, à l'exception d'un seul cas (le syndrôme rhumatismal chez ce malade âgé ne durait que depuis quelques mois), une augmentation dans le sang du taux d'un ou de plusieurs métabolites testés. Sur les 21 malades où nous avons pu faire la série complète des trois épreuves, 3 présentèrent un écart +, 9 un écart ++, 3 un écart +++, 5 un écart ++++ ou +++++. Les valeurs moyennes calculées furent les suivantes: acide pyruvique, 0,886 mg/100 ml; acide α -oxoglutarique, 0,254 mg/100 ml; acide lactique, 16,40 mg/100 ml. L'écart moyen est donc +++. Nous notons chez les femmes des taux moyens légèrement moins élevés que chez les hommes.

Le groupe des rhumatisants rejoint ainsi dans ses écarts pathologiques, en ce qui concerne le dosage des métabolites intermédiaires, les deux groupes des maladies inflammatoires cutanées que constituent l'eczéma et le psoriasis.

États morbides divers (27 cas)—Ce groupe réunit une série de malades souffrant d'affections relevant de tous les domaines de la pathologie interne.

L'ensemble des résultats des tests enzymatiques nous donnent les valeurs moyennes suivantes: acide pyruvique, 0,837 mg/100 ml; acide α -oxoglutarique, 0,254 mg/100 ml; acide lactique, 15,53 mg/100 ml.

Parmi les syndrômes pulmonaires, 3 asthmatiques, 1 bronchitique et 1 tuberculeux pulmonaire présentèrent des écarts ++ à +++.

Des résultats pathologiques similaires furent enregistrés chez 2 ulcéreux duodénaux, 1 ulcéreux gastrique, 1 hypertension maligne, 1 insuffisance cardiaque, 1 artérite des membres inférieurs, 1 Parkinsonien, 1 névrose dépressive, 1 polynévrite, 2 néphroscléroses, 1 hydrocèle et 1 cas d'obésité pure. Chez quelques autres malades, des taux moins élevés furent notés, mais au total tous les malades de ce groupe, sauf 1 cas de lithiase biliaire, présentèrent des tests anormaux.

Cancers (6 cas)—Ce groupe comporte 1 cancer des cordes vocales, 1 épithélioma spinocellulaire cutané, 1 cancer des ovaires, 2 cancers du sein et 1 épithélioma baso-cellulaire de la lèvre. Ces cancéreux montrent tous des chiffres anormaux de l'un ou de l'autre des métabolites testés. L'écart moyen des trois tests enzymatiques est ++, les chiffres moyens des taux d'acide pyruvique, d'acide α -oxoglutarique et d'acide lactique étant respectivement: 0,969 mg/100 ml, 0,240 mg/100 ml et 17,56 mg/100 ml.

Ce groupe est, malheureusement, trop restreint pour permettre de tirer de nos résultats des conclusions suffisamment probantes.

Influence du régime alimentaire chez les malades présentant des taux pathologiques de métabolites intermédiaires

Notre travail pour être complet devait se fixer une deuxième tâche: celle d'analyser chez les malades où nous avons découvert des taux pathologiques d'acide pyruvique, d'acide α -cetoglutarique et d'acide lactique, le comportement de ces valeurs, lorsque ceux-ci sont soumis à un traitement basé essentiellement sur une mise au repos de la fonction métabolique. Comme nous l'avons déjà signalé antérieurement, nous avons pu démontrer au cours d'une étude récente le rôle primordial qu'il fallait attribuer à un régime de restriction alimentaire globale, dans le retour à la normale d'une courbe d'hyperglycémie pathologique. La preuve de l'efficacité d'une telle mesure thérapeutique a été parfaitement démontrée à cette occasion tant par les résultats dans la guérison de nombreux états morbides que par l'amélioration ou bien souvent le retour à la normale du test biologique pathologique que constitue un triangle hyperglycémique élevé.

Nous avons ainsi eu l'occasion de pratiquer une seconde série de tests enzymatiques chez 25 malades qui avaient suivi pendant une période de quelques semaines à 4 ou 5 mois (en général, 1 ou 2 mois) de telles mesures diététiques.

Le *Tableau 5* exprime les valeurs moyennes obtenues. Il démontre de façon tout à fait probante l'influence favorable des règles diététiques pres-

DOSAGE DE MÉTABOLITES INTERMÉDIAIRES TOXIQUES

crites sur la normalisation des taux sanguins des trois métabolites testés. Ces trois moyennes montraient en effet, avant traitement des valeurs nettement pathologiques (écart +++). Elles reviennent après traitement à leurs valeurs normales.

Tableau 5. Les chiffres moyens des dosages trois métabolites intermédiaires effectués dans 25 cas, d'une part au moment de leur observation initiale, d'autre part après quelques semaines d'un traitement comportant essentiellement une mise au repos de la fonction métabolique intermédiaire par un régime restrictif

<i>Groupe</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Acide pyruvique (mg/100ml)</i>	<i>Acide α-oxo- glutarique (mg/100ml)</i>	<i>Acide lactique (mg/100ml)</i>	<i>Symbole</i>
Témoins	28	0,561	0,214	11,96	—
Avant traitement	25	0,946	0,277	17,10	+++
Après traitement	25	0,645	0,237	14,45	—

L'influence favorable des prescriptions diététiques ayant pour but de rétablir une hygiène alimentaire correcte est confirmée par les résultats que montre une série d'analyses effectuées chez des malades soumis pendant un temps prolongé à cette discipline thérapeutique. Ceux-ci étaient pour la plupart envoyés au laboratoire pour un contrôle de test hyperglycémique antérieurement pathologique. La plupart d'entre eux étaient depuis longtemps guéris de l'affection qui les avait amenés à nous consulter, plusieurs mois ou même plusieurs années auparavant. Ce lot de 76 cas (36 hommes et 40 femmes) n'a donc pas subi de tests enzymatiques "au départ", nos expériences n'ayant pas encore été entamées à l'époque où ils nous avaient consultés pour la première fois. Par la diversité des affections qu'ils avaient présentées à ce moment, ils représentent un groupe bien superposable aux 232 cas chez lesquels les analyses furent effectuées avant tout traitement.

Chez bon nombre de ces 76 cas, nous avons pu observer un retour aux chiffres normaux de la courbe d'hyperglycémie. Cependant dans une proportion égale nous avons observé la persistance d'altérations plus ou moins prononcées de cette épreuve. Les analyses des taux d'acide pyruvique, d'acide α -oxoglutarique et d'acide lactique effectuées chez ces malades au moment où nous contrôlions la courbe d'hyperglycémie et ceci donc, après observation durant une période prolongée de règles d'hygiène alimentaire correctes, nous montre que la quasi totalité de ces sujets présentent des quantités normales de ces métabolites. Nous relevons, en effet, les taux moyens suivants: acide pyruvique, 0,618 mg/100 ml; acide α -oxoglutarique, 0,216 mg/100 ml; acide lactique, 12,47 mg/100 ml.

Ces résultats confirment donc entièrement ceux que nous avons relevés dans le groupe des 25 malades chez qui nous avons pu faire les analyses avant et après traitement diététique. Ils démontrent une fois de plus l'importance primordiale qu'il faut accorder, dans le traitement, à établir des règles d'hygiène alimentaire adéquates, assurant à l'organisme une fonction métabolique réglementaire.

CONCLUSIONS

Les résultats de cette étude montrent que certains métabolites intermédiaires présentent des taux trop élevés dans le sang de nombreux malades atteints d'affections morbides diverses. Nous pensons que dans la genèse de nombreux états morbides, les anomalies du métabolisme intermédiaire que reflètent ces résultats n'assurent plus à l'ensemble des cellules de l'organisme en perpétuel travail de désintégration et de reconstruction, les éléments chimiques convenant à leur architecture réglementaire et partant, à leur morphologie et leur fonctionnement adéquat. Les perturbations biochimiques cellulaires qui en résultent peuvent être à la base d'une série de réactions pathologiques.

Le rôle pathologique de ces perturbations semble démontré par le fait que leurs retours aux valeurs normales s'observent conjointement à l'atténuation ou à la disparition de l'état maladif.

Sommaire

Au cours de plusieurs études cliniques et biologiques antérieures, les auteurs ont démontré le rôle des anomalies du métabolisme intermédiaire dans de nombreux cas d'affections chroniques relevant de toutes les sphères de la pathologie médicale. Dans le but de mettre en évidence de façon tout à fait précise ces anomalies, ils ont étudié, grâce à une méthode de tests enzymatiques, chez 232 malades atteints de maladies chroniques diverses, les taux sanguins de trois substances formées au cours du métabolisme intermédiaire, à savoir : l'acide pyruvique, l'acide α -oxoglutarique et l'acide lactique. Dans 91,5 pour cent des cas, ils ont trouvé des valeurs pathologiques dans une, deux ou dans les trois analyses. Les valeurs globales de l'ensemble des cas présentent des chiffres nettement plus élevés que ceux des valeurs normales témoins.

À l'étude statistique générale fait suite une étude comparative des résultats dans divers groupes de maladies et notamment dans les eczémats, les rhumatismes, les infections staphylococciques de peau, les cancers. Ces résultats confirment pleinement, aux yeux des auteurs, le rôle important que jouent dans l'étiopathogénie de nombreuses affections chroniques, les perturbations de la fonction métabolique intermédiaire.

Le retour complet aux valeurs normales des taux primitivement pathologiques fut obtenu grâce à des mesures diététiques appropriées. Ces résultats démontrent une fois de plus l'intérêt d'une thérapeutique basée en ordre principal sur un régime de restriction alimentaire globale et principalement hydrocarbonée, visant à mettre au repos une fonction métabolique surmenée.

Références

- ¹ É. Daubresse. " Critiques des habitudes alimentaires des eczémateux ", *J. belge Gastro-Entérol.*, N° 5-6, 363 (1939)
- ² É. Daubresse. " Une méthode de traitement des eczémats ", *Pages Médicales*, p. 67, Institut Médical et Chirurgical, Bruxelles (1946)
- ³ É. Daubresse. " Les causes de l'eczéma ", *Semaine hôp.*, 27 (1951)
- ⁴ É. Daubresse. " L'origine des maladies — Essai de synthèse. Une théorie Uniciste de Pathogénie générale. De la réaction inflammatoire, atrophique et nodulaire de la cellule à sa mutation cancéreuse ", *Heures de France*, Paris (1951)

DOSAGE DE MÉTABOLITES INTERMÉDIAIRES TOXIQUES

- ⁵ É. Daubresse, E.-G. Peeters et J.-L. Daubresse. "Étude de l'épreuve d'hyperglycémie chez les malades non diabétiques. Un test général de la fonction métabolique intermédiaire", Institut Médical et Chirurgical, Bruxelles (1959)
- ⁶ N. Dobrovolskaia-Zavadskaia et E. F. Ustun. "Le rôle du métabolisme intermédiaire dans le vieillissement de l'appareil cutané (Étude expérimentale)", *Presse méd.*, **59**, 1745 (1951)
- ⁷ N. Dobrovolskaia-Zavadskaia. *Ann. méd. (Paris)* (1947)
- ⁸ N. Dobrovolskaia-Zavadskaia. "The possible rôle of some intermediary metabolites in general pathology", *Rev. can. biol.* (1950)
- ⁹ N. Dobrovolskaia-Zavadskaia. "Les effets de certains produits du métabolisme intermédiaire sur le coeur", extrait des *Arch. maladies coeur*, **1**, 35 (1951)
- ¹⁰ É. Daubresse et J.-L. Daubresse. "Incidence de l'état de la fonction ovarienne dans l'éclosion de diverses dermatoses", *Scalpel (Bruxelles)*, 112 (1959)
- ¹¹ H. Bauer. "Enzymatische Bestimmung von Brenztraubensäure", *Biochem. Z.*, **327**, 491 (1956)
- ¹² G. Brehm et G. W. Kortin. "Weitere Untersuchungen über Brenztraubensäurespiegel im Blut und in Hautblasen und dessen Breinflussung mit Cocarboxylase und Thioctinsäure", *Arch. klin. u. exptl. Dermatol.*, **201**, 146 (1955)
- ¹³ H. Kyank. "Enzymatische Brenztraubensäure Bestimmungen im Blut normaler Schwangerer und toxicosen vor und nach Kohlenhydratbelastung sowie im Nabelschlenblut", *Arch. Gynäkol.*, **188**, 474 (1957)
- ¹⁴ W. Seitz, A. Enghardt-Gölkel et I. Schaffry. "Eine fermentative Bestimmungsmethode der α -Ketoglutarensäure und ihre Anwendung zur Erforschung von Stoffwechselproblemen", *Klin. Wochschr.*, **33**, N° 9-10, 228 (1955)
- ¹⁵ B. Hess. "Über eine kinetisch enzymatische Bestimmung der L(+)-Milchsäure im menschlichen Serum und anderen biologischen Flüssigkeiten", *Biochem. Z.*, **328**, 110 (1956)
- ¹⁶ H. D. Horn et F. H. Bruns. "Quantitative Bestimmung von L(+)-Milchsäure mit Milchsäure dehydrogenase", *Biochem. et Biophys. Acta*, **21**, 378 (1956)
- ¹⁷ S. Segal et al. "An enzymatic spectrophotometric method for the determination of pyruvic acid in blood", *J. Lab. Clin. Med.*, **48**, N° 1, 137 (1956)
- ¹⁸ F. Wróblewski et J. S. LaDue. "Lactic dehydrogenase activity in blood", *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **90**, N° 1, 210 (1955)
- ¹⁹ É. Daubresse. "Essai d'interprétation pathogénique de la calvitie", *Scalpel (Bruxelles)*, **113**, N° 5, 132 (1960)