

N°	Poids g	Substance injectée	Durée d'observation en jours	Dose injectée par jour/mg	Dose totale	Dose totale par g d'animal	Réticulocytes %	Granulations de Heinz %
1	21	Témoin	12	—	—	—	115	0
2	20	Témoin	12	—	—	—	145	0
3	16	Sulfanilamide	4	5	20	1,25	60	0 après 2 injections
4	16	Sulfanilamide	12	5	65	4	95	750 après 9 jours
5	13,5	Sulfanilamide	4	5	21	1,55	—	0
6	19	Sulfapyridine	10	5	50	2,6	190–205	0
7	20	Sulfapyridine	14	5	70	3,5	230	0
8	18	Sulfapyridine	2	5	10	0,55	—	0
9	19	Sulfapyridine	6	5	30	1,58	235	0
10	—	Témoin	—	—	—	—	115	0
11	20	Sulfathiazol	5	6	25	1,25	280–300	0
12	19	Sulfathiazol	9	5	45	2,37	—	0
13	22	Phénylhydrazine	1	5	5	0,227	—	1000

de  $p_H$  9 environ. La souris témoin reçoit des injections d'une solution de chlorure sodique à 9% alcalinisée jusqu'au même  $p_H$ . Les prélèvements de sang sont effectués par coupure de la queue. Granulations de Heinz et réticulocytes sont recherchés journallement et numérotés si possible. La technique d'observation est celle de NIZET<sup>1</sup> signalée plus haut, complétée par l'examen courant sur fond clair. Le nombre des hématies et le taux de l'hémoglobine n'ont pas retenu notre attention. Les doses de sulfamidés administrées varient de 0,2 à 0,4 g par kg et par jour. Nous donnons ci-dessous un résumé de nos expériences, en notant pour la recherche des granulations de Heinz le résultat final obtenu au moment de la mort de l'animal:

L'injection de sulfamidés à la Souris n'a donc entraîné l'apparition de granulations de Heinz qu'à partir d'une dose élevée de sulfanilamide. L'injection de sulfapyridine et de sulfathiazol ne produit pas d'altérations globulaires importantes. La réticulocytose de la Souris ne semble pas affectée par ces injections. Le taux des réticulocytes se trouve normalement compris entre 50 et 200%.

Ces résultats ne sont pas superposables à ceux de MOESCHLIN<sup>2</sup> et de HURSCHLER<sup>3</sup> qui signalent des taux importants d'hématies à granulations de Heinz après injection d'une quantité de sulfapyridine du même ordre de grandeur que celles que nous avons administrées. Nos observations sont au contraire négatives. Le sulfathiazol n'a pas fait non plus apparaître de granulations de Heinz dans nos expériences; la sulfanilamide a produit des granulations après action prolongée. Ici encore, nous ne trouvons à ces divergences d'autre explication, que l'emploi de techniques d'examen différentes, plus spécifiques dans le cas de nos observations.

Chez une série de malades traités par la sulfanilamide, le sulfathiazol, la sulfapyridine, nous n'avons pas observé l'apparition de granulations de Heinz.

*Conclusions:* *In vitro*, à des concentrations voisines des taux rencontrés au cours de la sulfamidothérapie, dans le plasma, les sulfamidés ne produisent pas de granulations de Heinz par action directe sur les hématies. *In vivo*, la sulfanilamide à fortes doses fait apparaître

des granulations de Heinz chez la Souris. Sulfapyridine et sulfathiazol n'en produisent pas dans les mêmes conditions.

A. LAMBRECHTS, A. NIZET<sup>1</sup> et EL KHADY

Institut de Clinique et de Polyclinique médicales, Prof. L. BRULL, Université de Liège, le 4 avril 1947.

#### Summary

*In vitro*, experiments on sulfonamides show that these substances are without action on the red cells, in respect to the formation of Heinz's corpuscles, at the blood concentration generally obtained in therapeutic practice.

*In vivo*, the presence of Heinz's granules was noted after the injection of large sulfanilamide doses in the white mouse, but not after the administration of sulfapyridine and sulfathiazole. Therapeutic doses of all these drugs did not give rise to Heinz's corpuscles in several patients.

<sup>1</sup> Aspirant du Fonds National Belge de la Recherche scientifique.

#### Action de l'acide folique sur l'hématopoïèse chez l'animal normal

Au cours de recherches sur les substances qui règlent la teneur du sang en ses divers éléments figurés, nous avons été amenés à nous demander si l'acide folique agit sur l'hématopoïèse d'animaux normaux. La figure ci-jointe montre que tel est bien le cas; il semble que ceci n'ait pas encore été observé<sup>1</sup>.

Cette figure se réfère à une jeune lapine de notre élevage que nous avons suivie du point de vue sanguin du 3me au 8me mois de sa naissance. À jeun et en dehors des périodes d'expérimentation, le nombre des leucocytes ne s'est jamais élevé au dessus de 8 à 9000/mm<sup>3</sup>. La valeur globulaire — ou charge des hématies en hémoglobine — qui chez l'animal normal reste assez stable a subi quelques fluctuations: d'un chiffre relativement élevé chez le lapin (1,08) elle est passée à une valeur plus basse et plus normale (0,88); mais ce qui est essentiel, c'est que ce passage s'est toujours fait par paliers successifs et au moyen de transitions très nuancées dont nous trouvons un exemple dans la figure.

<sup>1</sup> NIZET, loc. cit.

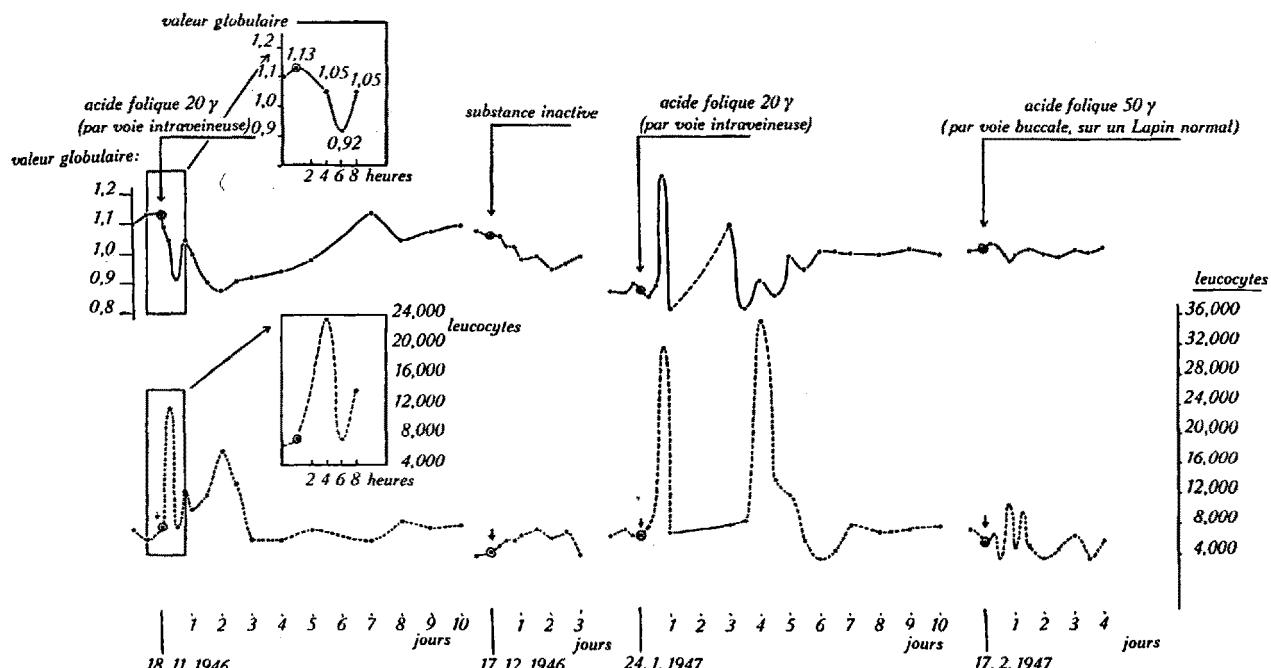
<sup>2</sup> MOESCHLIN, loc. cit.

<sup>3</sup> HURSCHLER, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 438 (1941).

<sup>1</sup> Voir en particulier les revues de C. A. DOAN, Am. J. med. Sci. 212–257 (1946) et de J. P. SOULIER, Le Sang 17, 330 (1946).

Le 18 novembre 1946, les 24 janvier, 17 février et 4 mars 1947, cette lapine a reçu 20 γ d'une solution bicarbonatée d'acide folique<sup>1</sup> dans les veines. Chaque fois, cette injection a provoqué un déséquilibre sanguin dont l'ampleur dépasse de beaucoup la marge des variations spontanées. Ce déséquilibre intéresse au moins deux des éléments du sang: les *érythrocytes* et les *leucocytes*. Pour ces derniers, l'action est particulièrement marquée; elle n'est en aucune manière sous la dépendance des phénomènes digestifs: notre lapine était restée à jeun tout le jour de l'injection. Le leucocytose atteint chaque fois des valeurs élevées; qui croissent à

l'injection, apparaissant irrégulièrement entre la 2me et la 8me heure, il y a un premier phénomène souvent discret, toujours très fugace; la leucocytose en particulier ne dure pas plus de une à deux heures et échappe facilement à l'observation. Ceci est illustré par les deux petites courbes encadrées, à l'échelle horaire. Ce phénomène est suivi d'un deuxième qui est souvent plus intense ou tout au moins plus prolongé. Il apparaît dans le courant de la 2me, de la 3me ou même de la 4me journée. Sur cette réaction viennent quelque fois s'en greffer d'autres: par leur intensité, elles ne semblent pas être un reliquat de la réaction initiale, mais cons-



chaque injection. Les maxima observés ont été successivement de 23 000, 35 000, 70 000 et 84 000 éléments par mm<sup>3</sup>. En ce qui concerne les *érythrocytes*, c'est la charge en hémoglobine, la valeur globulaire qui varie. Lorsqu'on porte en courbe ces variations de la valeur globulaire on obtient des figures qui diffèrent d'un animal à l'autre et chez le même animal au cours d'essais successifs; ou bien la valeur globulaire augmente ou bien elle diminue; elle peut aussi baisser après avoir augmenté. Ce qui compte, c'est la valeur et la rapidité de la dénivellation. Avant de retourner à la valeur initiale, ce qui se fait au bout de 8 jours, environ, on observe une suite d'oscillations d'amplitude décroissante.

Ces effets semblent absolument généraux. Nous les avons observés sur 8 lapins d'âge et de sexe différents que nous avons traités avec des doses d'acide folique variant de la dose seuil (10 γ) à 130 γ. Les fortes doses, pas plus que les doses répétées, ne semblent augmenter ni la durée ni l'intensité des réponses. Donné par voie buccale, l'acide folique semble perdre toute son action sur l'hématopoïèse normale: avec 50 γ nous n'avons eu aucune variation de la valeur globulaire et les variations des leucocytes étaient très peu significatives (voir l'essai à droite de la figure).

A ne considérer que le sang circulant, l'acide folique paraît agir d'une manière complexe. Dans la journée de

tituer un phénomène indépendant. Il est vraisemblable que la persistance de ce déséquilibre sanguin n'est pas due à l'acide folique lui-même mais à des corps résultant de sa transformation dans l'organisme.

Nous nous préoccupons de savoir si ces phénomènes sont liés à des modifications des organes hématopoïétiques ou à une simple mobilisation des éléments sanguins déjà libérés.

M. LOURAU et G. MARINONE

Institut de biologie physico-chimique, Service de physiologie, Paris, le 20 mars 1947.

#### Summary

After intravenous injections of 10 γ or more of folic acid to normal rabbits the following phenomena are observed in the blood: a rapid variation of the colorimetric index; a marked leucocytosis. The figure illustrates these phenomena which are very fugitive, particularly the leucocytosis.

#### Histochemical analysis by X-rays of long wavelengths

In a series of works LAMARQUE<sup>1</sup> and co-workers and others showed that it is possible to obtain, in relatively considerable enlargement, clear and distinct microradio-

<sup>1</sup> P. LAMARQUE, J. Radiol. et Electr. 20, 325 (1936); J. Belge Radiol. 27, 109 (1938).

<sup>1</sup> Nous tenons à remercier encore une fois Monsieur le Professeur C. A. ELVEHJEM pour l'envoi d'un échantillon d'acide folique synthétique.