

TROUBLES
DES ÉCHANGES
NUTRITIFS

PAR CH. ACHARD

TOME I

MASSON & C^{IE}, EDITEURS. PARIS

R. P. R.



BIBLIOTECA CENTRALA
UNIVERSITARA
DIN
BUCUREȘTI

Nr. Inventar 3069 . Anul _____

Secția Med. vi Nr. 21

52

TROUBLES
DES
ÉCHANGES NUTRITIFS

TOME I



OUVRAGES DU MÊME AUTEUR

CLINIQUE MÉDICALE DE L'HOPITAL BEAUJON, 1^{re} Série, par CH. ACHARD, professeur de clinique médicale à la Faculté de médecine de Paris, membre de l'Académie de médecine. Paris, 1923. 1 vol. in-8° de 460 pages avec 93 figures (*épuisé*).

CLINIQUE MÉDICALE DE L'HOPITAL BEAUJON, 2^e Série, par CH. ACHARD. Paris, 1925. 1 vol. in-8° de 338 pages avec 63 figures.

APERÇU DE LA PHYSIOLOGIE ET DE LA PATHOLOGIE GÉNÉRALE DU SYSTÈME LACUNAIRE, par CH. ACHARD, professeur de clinique médicale à la Faculté de médecine de Paris, membre de l'Académie de médecine. Paris, 1924. 1 volume de 226 pages avec 29 figures.

EXAMEN FONCTIONNEL DU POUMON, par CH. ACHARD, professeur de clinique médicale à la Faculté de Paris, membre de l'Académie de Médecine et Léon BINET, interne des hôpitaux de Paris, chef de Laboratoire à la Faculté de médecine, Paris, 1923. 1 volume de 156 pages avec 66 figures et schémas.

NOUVEAUX PROCÉDÉS D'EXPLORATION. *Leçons de Pathologie générale*, professées à la Faculté de médecine, par CH. ACHARD, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin de l'hôpital Tenon; recueillies et rédigées par P. SAINTON, chef de clinique adjoint à la Faculté, et M. LOEPER, interne lauréat des hôpitaux. *Deuxième édition, revue et augmentée*. Paris, 1903. 1 vol. gr. in-8 avec 104 figures en noir et en couleurs.

LE RÔLE DU SEL EN THÉRAPEUTIQUE, par CH. ACHARD. Paris, 1904. 1 monographie gr. in-8 de l'*Œuvre Médico-Chirurgical*.

LE RÔLE DE L'URÉE EN PATHOLOGIE, par CH. ACHARD, professeur à la Faculté de médecine de Paris, membre de l'Académie de médecine, médecin de l'hôpital Necker. Paris, 1912. 1 monographie gr. in-8 de l'*Œuvre Médico-Chirurgical*.

EXAMEN CLINIQUE DES FONCTIONS RÉNALES PAR L'ÉLIMINATION PROVOQUÉE, par CH. ACHARD, agrégé de la Faculté, médecin de l'hôpital Tenon, et J. CASTAIGNE, interne lauréat des hôpitaux. Paris, 1909. 1 monographie gr. in-8 de l'*Œuvre Médico-Chirurgical*.

CH. ACHARD

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

TROUBLES

DES

ÉCHANGES NUTRITIFS

PHYSIOLOGIE — PATHOLOGIE

THÉRAPEUTIQUE

TOME PREMIER



MASSON ET C^o, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOUL^d SAINT-GERMAIN, PARIS VI^e

1926

3069

C. 115

*Tous droits de reproduction,
de traduction et d'adaptation
réservés pour tous pays.*

Copyright 1926, by Masson et C^o



AVANT-PROPOS.

400839

Sublet

Cet ouvrage a été commencé en 1912. En cette année, j'avais fait un cours de pathologie générale à la Faculté de médecine sur les troubles de la nutrition et je me proposais de le publier. Mais en rédigeant mes leçons, je fus amené à développer certains points. Puis survint la guerre, qui retarda cette rédaction. Peu à peu nombre de questions se modifiaient ; des remaniements, des additions toujours plus multipliées s'imposaient. Les difficultés matérielles de l'édition scientifique dans l'état présent de notre pays étaient encore un motif de différer la publication de mon manuscrit.

Cependant, aujourd'hui que je sens approcher la fin d'une activité qui m'a laissé peu de loisirs, cette gestation de près de quinze ans me paraît avoir duré un temps assez long pour que je ne me fasse plus scrupule d'y mettre un terme.

Un ouvrage de cette sorte ne saurait être, quand il paraît, tout à fait au courant, car le sujet ne cesse de se modifier. Aussi pourra-t-on regretter que certains problèmes nouveaux n'y soient qu'indiqués ou même ne s'y trouvent pas mentionnés. Mais, tel quel, il me semble avoir son utilité, parce qu'il réunit quantité d'indications sur les innombrables recherches dont la nutrition normale et pathologique a fourni la matière, et parce qu'il fixe l'état de nos connaissances sur cette partie de la médecine au premier quart du xx^e siècle.

Sans me dissimuler les imperfections qu'on pourra relever dans un livre consacré à des questions complexes, discutées, en perpétuelle évolution, j'ose espérer que le public médical voudra bien l'accueillir comme un ouvrage conçu sur un plan

270.283

nouveau, écrit d'une seule main et peut-être pour ce motif plus homogène que beaucoup d'ouvrages contemporains qui sont le fruit de collaborations multiples.

Dans les traités classiques, les descriptions pathologiques des troubles nutritifs ont encore pour base principale les symptômes dominants, dont on s'applique à faire des maladies distinctes. Dans cet ouvrage, conformément à l'évolution de la médecine, c'est la physiologie qui sert de base à leur étude. Les désordres qui surviennent dans les actes élémentaires de la nutrition y sont envisagés non pour définir des maladies, mais pour guider l'interprétation pathogénique des phénomènes morbides observés en clinique. Plutôt qu'une description des maladies de la nutrition, telles que les distingue la pathologie classique, on y trouve exposés les troubles de la nutrition dans les maladies, tels que doit les étudier la pathologie générale.

Dans ce répertoire touffu, où certains sujets sont parfois traités en plusieurs parties de l'ouvrage, il serait difficile de découvrir tous les renseignements qu'il contient sur des points particuliers. Aussi l'ai-je complété par un index alphabétique qu'on pourra consulter comme un dictionnaire et qui facilitera cette recherche.

Je tiens à exprimer ma gratitude à mon dévoué collaborateur, M. Léon Binet, qui a bien voulu accepter la tâche ingrate de reviser les épreuves de ce livre.

MM. Masson et C^{ie} ont donné tous leurs soins à l'édition de cet ouvrage : j'ai aussi l'agréable devoir de les en remercier cordialement.

INTRODUCTION

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LA NUTRITION ET SES TROUBLES

La nutrition dont les troubles sont étudiés dans cet ouvrage est l'un des sujets non seulement les plus importants, mais les plus difficiles de la biologie. Son étude résume pour ainsi dire la biologie tout entière, de sorte que connaître la nutrition serait connaître la vie elle-même, car se nourrir est la véritable caractéristique de l'état vivant.

Pour certains esprits, les phénomènes vitaux, et par suite les actes nutritifs, seraient d'autre nature que les phénomènes physico-chimiques, et ne se laisseraient pas gouverner par les mêmes lois. Mais le mystère dont s'entourent encore ces phénomènes vitaux peut-il suffire à leur conférer une essence particulière? L'inconnu n'est pas l'inconnaissable, et tout ce que le progrès continu de la science nous apprend de la matière, de ses propriétés et des forces qui la régissent nous permet d'espérer que le problème de la vie et de la nutrition pourra trouver quelque jour sa solution complète dans le jeu seul d'actes physico-chimiques, plus compliqués, il est vrai, que ceux dont nous savons aujourd'hui mesurer les effets.

Cl. Bernard a contribué plus que tout autre physiologiste à détruire la doctrine vitaliste. « Nous appelons vitales, disait-il ⁽¹⁾, les propriétés organiques que nous n'avons pas encore pu réduire à des considérations physico-chimiques ; mais il n'est pas douteux qu'on y arrivera un jour. » Il faisait seulement remarquer que les phénomènes de la vie, « soumis aux lois de la physico-chimie générale, s'accomplissent cependant toujours à l'aide de *procédés vitaux* qui sont spéciaux à la matière organisée et diffèrent constamment sous ce rapport des *procédés minéraux* qui produisent les mêmes phénomènes dans les corps bruts ⁽²⁾. » Mais

1. Cl. BERNARD, *Introd. à l'étude de la médecine expérimentale*, p. 161.
2. Cl. BERNARD, *Leçons de pathologie expérimentale*, p. 9.

peut-être cette différence elle-même s'effacera-t-elle quelque jour et les procédés « vitaux » seront-ils assimilés à leur tour à certains procédés « minéraux ».

A mesure que la science progresse, la barrière nous semble moins infranchissable entre les corps bruts et les corps vivants. La matière inerte a son évolution et sa vie. Les corps célestes naissent, grandissent et meurent ; les roches ne sont pas indéfiniment immuables, et le radium est venu offrir l'exemple inattendu d'un corps simple qui se détruit continuellement. Il n'y a rien d'éternel dans la disposition de la matière vivante ou brute : elle se transforme perpétuellement. Ce qui semble surtout caractériser la vie dans la matière, c'est la rapidité de ces changements, en même temps que la tendance au maintien, par le jeu continu de réactions qui s'opposent aux actions du milieu, d'une stabilité relative dans les conditions physico-chimiques de cette matière.

En quoi consiste la nutrition? Comme la vie elle-même, elle n'existe et ne subsiste que grâce à l'action réciproque, incessamment renouvelée, de l'organisme et du milieu. Chez les êtres les plus simples, le milieu extérieur, se trouvant en contact immédiat avec les éléments anatomiques, a sur eux une influence considérable et ses modifications entraînent dans la constitution de l'organisme, encore qu'elles n'affectent probablement pas également toutes les parties de la cellule, des variations profondes. Chez les êtres les plus élevés, l'organisme n'est plus en rapport direct avec le *milieu ambiant* que par un tégument externe, doué de résistance, et par des muqueuses également protégées par leur structure et leurs sécrétions. Quant aux éléments anatomiques, auxquels revient la part essentielle dans les actes intimes de la vie et de la nutrition, ils sont soustraits à l'action directe du milieu extérieur, grâce à l'intervention de *milieux internes*, élaborés par l'organisme, adaptés à ses cellules, et dont la stabilité de composition, maintenue par une série d'actes régulateurs, assure à l'activité cellulaire la régularité propice à la bonne marche d'une nutrition normale.

Pour qu'il y ait nutrition normale, il faut que l'organisme tire parti du milieu extérieur, pour y puiser l'énergie nécessaire à son fonctionnement et les matériaux indispensables au maintien de sa structure et à la réparation de son usure. Il faut de plus qu'il utilise comme il convient ces matériaux. Il faut enfin qu'il rejette dans le milieu extérieur les déchets résultant de ces transformations de matière. On voit ainsi que ce double mouvement d'entrée et de sortie avec circulation intermédiaire est soumis à des influences dont les unes dépendent de l'organisme et les autres du milieu. C'est à l'ensemble de ces mouvements de matière, dont l'aboutissement est un échange entre l'organisme et le milieu, que s'applique le mot *métabolisme* (de μεταβολή, changement, échange). On désigne encore parfois sous le nom d'anabolisme ceux de

ces actes nutritifs qui concourent à l'accroissement et à la réparation des éléments ainsi qu'à la formation des substances nécessaires à l'entretien de la vie, et sous celui de catabolisme ceux qui détruisent ces substances et qui, s'ils prédominent, entraînent la « dénutrition ».

Cette *circulation de matière* à travers l'organisme, dont la nutrition nous offre le spectacle, comprend une série de cycles différents pour chaque sorte de matière. Le sort des diverses substances est, en effet, loin d'être le même. Mais, sans marcher du même pas, beaucoup cependant suivent les mêmes routes, entrent et sortent par les mêmes portes, traversent les mêmes membranes vivantes et sont charriées par les mêmes humeurs.

Les *voies d'entrée* comprennent surtout l'arbre respiratoire et le tube digestif, accessoirement les voies accidentelles résultant d'effractions tégumentaires. Des gaz, de l'eau, des matières dissoutes pénètrent par ces diverses voies dans les milieux organiques. L'oxygène, l'eau, les substances alibiles ont un rôle utile ; d'autres, l'azote gazeux, certaines substances alimentaires sont inutiles ou plus exactement peut-être restent inutilisées au cours de leurs pérégrinations dans l'organisme.

Les *voies de sortie* comprennent aussi, outre les issues accidentelles, l'arbre respiratoire et le tube digestif. Mais, de plus, il s'y ajoute un appareil sécrétoire dont le rôle est capital : ses principaux éléments sont les glandes tégumentaires et surtout les reins. Par ces diverses voies s'échappent les résidus alimentaires inutilisables et les déchets qui résultent de la décomposition des substances introduites dans l'organisme et des matériaux constituant les tissus : l'acide carbonique, l'urée sont les types de ces corps. C'est aussi par ces voies que sortent certaines substances utiles mais inutilisées et, en raison de leur excès, rejetées constamment hors de l'organisme, comme l'eau et le chlorure de sodium.

Si l'on excepte quelques cellules mobiles qui, cheminant dans les tissus, transportent certains principes utiles ou certains déchets, ce sont les humeurs qui véhiculent la matière en circulation dans l'organisme. Le *système vasculaire*, avec ses deux départements du sang et de la lymphe, représente la voie de transport rapide. L'ensemble du *système lacunaire* ou de la circulation extra-vasculaire, qui renferme les autres humeurs, est une voie de transport plus lent, mais plus intéressant pour le biologiste, parce que c'est dans ces milieux interstitiels que s'accroissent les échanges de la nutrition cellulaire.

Ce transport dans les vaisseaux et hors des vaisseaux nécessite la traversée de membranes perméables. On a rapproché cette perméabilité de l'osmose, mais il s'agit de phénomènes beaucoup plus complexes que l'osmose étudiée à l'aide des dialyseurs en usage dans les laboratoires. La perméabilité des tissus vivants tient à la fois de la dialyse et de la filtration, car elle permet, avec plus ou moins de facilité, le passage des colloïdes. Cette « biosmose », comme j'ai proposé de la nommer,

ne peut être encore simplement déduite des lois établies pour les phénomènes beaucoup plus simples de la physique classique, mais nécessite une étude expérimentale et pose un intéressant problème de physique biologique. Ce qui rend la solution de ce problème fort difficile, c'est que les diverses conditions qui sont en jeu dans l'osmose et la filtration sont ici particulièrement malaisées à définir. Ainsi la membrane, étant formée d'éléments anatomiques à l'état vivant, n'a pas la texture uniforme et homogène des membranes inertes et, de plus, ses qualités physiques elles-mêmes se modifient sous l'influence de la vie. Quant aux liquides en présence, ils ont une composition bien autrement complexe que ceux dont on étudie le passage dans les expériences de laboratoire et, de plus, des phénomènes régulateurs interviennent qui tendent constamment à rétablir la composition de ces liquides, à mesure que l'effet de la biosmose vient à leur apporter quelque changement : or il est fort difficile d'évaluer l'importance de ces actions compensatrices. D'autre part, le renouvellement de ces liquides, leur débit de chaque côté de la membrane, leur pression sont soumis eux-mêmes à des variations dont il est malaisé, le plus souvent, de se rendre un compte exact.

Ainsi, ce problème de la traversée des membranes vivantes est en réalité un ensemble de problèmes secondaires.

Le problème de la membrane consiste à expliquer comment une paroi perméable et vivante se comporte autrement qu'une membrane inerte, comment elle se laisse traverser par certaines molécules et certains ions plus aisément que par d'autres. La connaissance exacte de la composition de la membrane vivante et de ses modifications éventuelles serait indispensable à la solution de ce problème.

D'autre part, le problème des liquides nécessite la détermination précise de la composition des liquides de chaque côté de la membrane et celle des variations de leurs qualités physico-chimiques et hydrauliques. Le sang, grâce à sa mobilité ainsi qu'à son incessant renouvellement, possède une composition à peu près constante : aussi, par l'effet de cette régulation prompte et active; l'un des liquides en présence reste-t-il sans changement, de sorte que l'échange n'est pas, comme dans un dialyseur inerte, arrêté par la création d'un état nouveau et identique des deux côtés de la membrane.

Certains estiment que ces transsudations de substances dissoutes à travers les membranes vivantes ne sont point des phénomènes osmotiques, mais se ramènent toutes à des phénomènes de sécrétion. Il me semble que ce n'est là qu'un mot, la sécrétion devant elle-même s'expliquer par des actes physico-chimiques et n'étant qu'un des modes de la biosmose. La distinction qu'on établit entre la transsudation et la sécrétion est quelque peu artificielle. En réalité, toutes les membranes vivantes agissent plus ou moins sur les matières qui les traversent, toutes opèrent plus ou moins un triage d'ions animés d'une inégale vitesse et

susceptibles de trouver après leur traversée des ions d'échange : elles leur font subir des modifications de quantité ou de qualité qui changent soit leur concentration dans le liquide qui les accompagne, soit leur constitution chimique. Peu importantes pour les séreuses, ces modifications le sont davantage pour les muqueuses et plus encore pour les glandes.

Les *séreuses* et, d'une façon générale, les membranes perméables dont la structure est simple et dont le revêtement endothélial forme la partie principale, sont celles où l'échange ressemble le plus à la dialyse. Elles ne laissent passer que de faibles quantités de colloïdes, variables selon la membrane, mais toujours bien au-dessous du taux de ces substances dans le plasma sanguin.

Les *muqueuses* absorbent avec plus ou moins de facilité, mais avec une sélection déjà plus nette, ne livrant passage à certaines molécules qu'à de certains taux de concentration, imperméables aux albumines à l'état normal et se laissant moins facilement traverser que les séreuses par les substances venues du sang.

Quant aux *glandes*, la sécrétion qu'elles accomplissent est essentiellement, comme l'indique l'étymologie même du mot, un travail de sélection. Elles modifient tout au moins la concentration des molécules prises au sang et qui les traversent sans changer de nature ; mais encore et surtout elles font un travail chimique, élaborant avec les matériaux empruntés au sang des corps qui ne s'y trouvent pas préformés : par exemple, dans la sécrétion mammaire, la caséine, le beurre, le lactose. On peut regretter que le même mot sécrétion s'applique à deux ordres de phénomènes aussi différents. C'est à la transformation chimique qu'il conviendrait de le réserver ; la concentration rentre plutôt dans les simples phénomènes de la biosmose, qu'on s'efforce d'interpréter par des actions physiques.

En dépit de l'extrême difficulté du problème, on entrevoit déjà la possibilité d'établir certains rapports entre les débits des substances dissoutes de part et d'autre d'une membrane, et l'on constate que, dans ces échanges, interviennent, avec un rôle propre, le nombre des molécules et des ions, leurs poids, leurs valences, et certaines de leurs qualités.

Une fois dans les humeurs, les substances alibiles sont utilisées par l'organisme suivant deux modes : ou bien c'est leur *dislocation* immédiate et la mise en liberté de l'énergie qu'elles recèlent ; ou bien c'est la *mise en réserve* dans certains tissus pour les besoins à venir.

Certains corps, il est vrai, parmi ceux qui s'introduisent dans l'organisme, restent inchangés et sortent tels qu'ils étaient entrés : par exemple l'azote gazeux, divers sels minéraux et notamment le chlorure de sodium. Mais le plus grand nombre subit des modifications plus ou moins profondes et les réactions qui s'accomplissent alors sont celles des

oxydations et des *réductions*, elles aboutissent à la dislocation des molécules, parfois à des synthèses, quoique ce dernier genre de réaction soit plus rare et, en tout cas, moins bien connu chez l'animal que chez la plante.

L'utilité de telles transformations de matière est double. Elles approprient les substances alibiles à l'utilisation la plus profitable et, de plus, elles approprient les déchets nutritifs à l'élimination la plus prompte et la moins nuisible.

Pour l'*utililisation* la plus profitable, l'organisme fait subir aux substances qu'il reçoit des modifications propres à leur permettre soit d'être décomposées de manière à fournir une source immédiate d'énergie avec le rendement le meilleur, soit de s'accumuler en réserve à l'état de corps peu diffusibles, tels que les graisses et les colloïdes. Sous cette dernière forme se déposent, pour les besoins futurs, différentes sortes de protéiques, des corps gras, des hydrates de carbone à l'état de glycogène, des substances minérales en combinaison plus ou moins lâche. La stabilité de la matière à l'état colloïdal en fait la gardienne des propriétés spécifiques de l'organisme : c'est aux colloïdes que sont inhérents les caractères propres de l'espèce et de l'individu, ceux que l'organisme tient de son hérédité, de son passé morbide.

Ces transformations s'accomplissent conformément aux lois de la conservation de la matière et de la conservation de l'énergie, les synthèses avec une réaction endothermique, les décompositions avec une réaction exothermique. L'énergie libérée par la décomposition est égale à l'énergie dépensée pour la synthèse : ainsi chaque gramme de sucre formé dans la plante verte avec une dépense de 4 calories, est décomposé par l'animal qui s'est nourri de cette plante en lui fournissant 4 calories. L'énergie libérée dans l'organisme animal par l'activité des cellules est utilisée pour le travail mécanique, le maintien de la température et diverses fonctions telles que la production, chez certains, de lumière et d'électricité et probablement de certaines manifestations nerveuses.

Pour l'*élimination*, d'autre part, la transformation des matériaux de déchet n'offre pas moins d'avantages. Les colloïdes ne peuvent s'échapper de l'organisme tant que les parois d'excrétion restent saines et, s'il s'agit de colloïdes hétérogènes, c'est en altérant plus ou moins gravement ces parois qu'ils s'éliminent. Même en ce qui concerne les corps diffusibles, il n'est pas inutile que leur désintégration soit poussée très loin, les grosses molécules ayant plus de peine que les petites à franchir les membranes de sortie. Enfin certains corps qui représentent le produit de transformations incomplètes ou viciées sont toxiques pour les émonctoires.

Les *transformations de matière*, qui constituent la partie la plus intéressante du métabolisme, ne se font pas avec la simplicité quelque peu brutale des réactions chimiques accomplies *in vitro*. La plupart com-

portent une plus ou moins longue série d'effets successifs. Les substances qui pénètrent dans le tube digestif, par exemple, y sont l'objet de modifications qui les préparent à pénétrer dans les milieux internes. Ces actes préparatoires amènent les hydrates de carbone à l'état de sucre assimilable, les graisses à l'état de savons absorbables, les protéiques à l'état d'acides cristallisables, c'est-à-dire diffusibles, et dépouillés des propriétés hétérogènes de leurs générateurs.

Dans le torrent circulatoire et surtout dans les organes, ces transformations se poursuivent. Le foie, sous ce rapport, paraît tenir un des premiers rôles, non seulement à l'égard des substances venues du tube digestif, mais encore de celles qui lui arrivent des autres départements de l'organisme. Plusieurs organes peuvent intervenir successivement pour parfaire l'utilisation nutritive : ainsi c'est le foie qui met en réserve le glycose sous forme de glycogène et qui de nouveau le libère pour le reverser dans le sang ; mais ce sont les divers tissus qui le brûlent et, de plus, intervient encore dans cette combustion le pancréas par sa sécrétion interne.

Le système circulatoire et le système nerveux sont les deux grandes voies que suivent les agents de ces coordinations physiologiques.

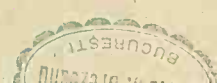
Le *système circulatoire* transmet toutes les substances normales ou anormales qui peuvent modifier l'activité des cellules ; le *système nerveux*, toutes les incitations qui modifient par action vaso-motrice le débit du sang dans les tissus et celles qui agissent directement sur certains éléments sécréteurs ou contractiles. Un rôle particulièrement important dans ces synergies fonctionnelles, tant à l'état normal qu'à l'état pathologique, revient au système nerveux dit autonome ou végétatif, avec ses deux départements du sympathique et du parasympathique. D'autre part, les produits endocriniens, dont l'intervention dans beaucoup d'actes cellulaires n'est pas douteuse, et qui arrivent aux éléments par la voie sanguine, agissent sur ce système nerveux, et réciproquement leur sécrétion est notablement influencée par lui.

Mais, à vrai dire, l'étude de ces synergies fonctionnelles est encore un de ces sujets nombreux en biologie qui sont pleins d'intérêt pour le chercheur, mais plus riches d'inconnues que de faits définis.

La même remarque peut s'appliquer au rôle de la cellule dans les phénomènes de la nutrition. C'est pourtant l'élément fondamental du métabolisme, non pas seulement que la cellule accomplisse des synthèses de substances, telles que la myosine, la kératine, l'élastine, l'osséine, les pigments, etc., qui ne se trouvent pas dans les milieux internes, mais aussi parce que c'est elle qui fournit le moteur des diverses mutations nutritives, l'impulsion qui en déclenche le mécanisme.

La cellule (1) est un agrégat de colloïdes dont les uns font partie inté-

1. F. HENNEGUY, *La vie cellulaire*, Paris, 1923.



grante de son architecture, d'autres forment des réserves de glycogène, de graisse ou de protéiques, et d'autres enfin ne sont que des déchets destinés à l'expulsion.

L'histologie distingue dans la cellule un noyau et un cytoplasme. Le noyau joue un grand rôle dans la croissance de la cellule et sa masse relativement à celle du cytoplasme (rapport nucléoplasmique) est d'autant plus grande que la cellule est plus jeune.

Le *noyau* est constitué par des substances peu différentes, d'ailleurs, de celles du cytoplasme : ce sont des nucléo-protéines, mais où l'acide nucléique, apte aux colorations basophiles, est moins saturé que dans le cytoplasme moins colorable. Ce noyau contient, dans une masse fondamentale homogène, des grumeaux basophiles de chromatine qui prennent une grande part au phénomène de la division cellulaire, et un nucléole acidophile.

Le *cytoplasme* est constitué par un complexe lipoprotéique⁽¹⁾ à l'état de gel colloïdal où les micelles en solution faible se trouvent dans un milieu de dispersion plus concentré. Ces micelles sont très serrées et leur indice de réfraction est identique à celui du milieu, ce qui les rend invisibles à l'état vivant et ce qui fait qu'à l'ultra-microscope ce milieu paraît optiquement vide.

Dans le cytoplasme, l'histologie distingue un chondriome, fort important quant à l'activité cellulaire, et dont les formes sont diverses : filaments (chondriocotes), grains alignés (chondriomites), grains isolés (mitochondries), et des enclaves réfringentes, de différentes sortes aussi : vacuoles liquides de graisses et de lipoides, grains de sécrétion protéiques, granules de pigments. De ces enclaves il en est qui persistent indéfiniment, tels que les pigments, d'autres qui grossissent sans changer de caractères, tels que les corps gras, ou qui subissent une sorte de maturation en changeant de réactions histo-chimiques, et qui disparaissent, tels que les grains de sécrétion.

D'ailleurs, le cytoplasme subit des modifications de viscosité incessantes en raison de son activité vitale, en réponse aux changements de milieu. On y distingue un réseau de cavités où le protoplasme est plus fluide (trophosponge) et un réseau réducteur des sels d'argent autour du noyau. En outre, dans certaines cellules se voient des formations différenciées telles que les fibrilles des cellules malpighiennes et névrogliques, formations mortes se rapprochant des cuticules et membranes.

Celles-ci ne constituent guère, comme on l'a cru, de véritables membranes cellulaires : le plus souvent ce sont des condensations du cyto-

1. Si l'on défalque les corps gras, on calcule que le poids de l'azote total des tissus par rapport à l'ensemble des matières organiques est de 16,2 0/0, et qu'il est sensiblement égal à la teneur des protéiques en azote. Ainsi les autres substances que les protéiques et les graisses n'ont qu'un poids tout à fait minime dans la matière organique.

plasme dues à des modifications de surface provoquées par le milieu ambiant avec une accumulation de sels et de liquides qui abaissent la tension superficielle. Les cuticules ne sont qu' des membranes partielles, limitées à un seul pôle de la cellule en contact avec des liquides très différents du milieu interne, comme il arrive pour l'épithélium de l'intestin et les cellules des tubes contournés du rein.

Il semble bien que beaucoup des corps existant dans les milieux internes, dans les humeurs intercellulaires, ne pénètrent jamais dans la cellule. Celle-ci, d'ailleurs, est loin d'être perméable à tous. Sa perméabilité, mal connue, a été rapprochée de la semi-perméabilité qui laisse passer l'eau mais non les molécules dissoutes, quoique certains corps, notamment l'urée, pénètrent les cellules sans exercer sur le protoplasme aucun effet osmotique, du moins aux taux où elles se trouvent dans les humeurs. Aussi conviendrait-il plutôt de parler de la pénétrabilité des cellules que de leur perméabilité. Parmi les conditions qui déterminent les échanges entre la cellule et les milieux internes, on sait que la pression osmotique joue un rôle important, que la tension superficielle, très forte dans les vacuoles d'absorption et favorable par conséquent à la diffusion très rapide, intervient également, que la constitution partiellement lipoïdique des membranes cellulaires influence leur perméabilité, les corps solubles dans les lipoïdes de ces membranes les traversant avec une facilité particulière ; on sait enfin que les différences de charge électrique des micelles, l'activité du mouvement brownien qui est proportionnelle à l'énergie moléculaire et inversement proportionnelle à la viscosité du liquide intermicellaire, facilitent les échanges.

Les transformations de la matière au sein de l'organisme ne se font pas seulement suivant le même mode que les réactions dont le chimiste est le témoin dans les expériences *in vitro*. Sans doute, il s'agit, en définitive, d'oxydations et de réductions, de dédoublements, de synthèses ; mais la plupart de ces réactions sont mises en marche par le jeu de ferments, dont le rôle, mal précisé dans sa nature, est assimilé à celui des catalyseurs, accélérateurs de réactions.

Ces ferments sont doués de propriétés particulièrement précieuses pour l'accomplissement des actes biologiques en lesquels consiste la nutrition. Capables de produire des effets extraordinairement disproportionnés à leur masse, ils procurent à l'organisme une économie de réactifs et condensent en un espace infime une réserve presque infinie de puissants effets. Leur nature colloïdale ou du moins leur adsorption à des complexes les empêche de s'échapper trop facilement des cellules et des humeurs qui les renferment. Souvent contenus dans les cellules à l'état de proferments inactifs, ils laissent intact le cytoplasme et ne produisent leur effet utile que lorsqu'un autre corps analogue (coferment) vient les activer. Enfin leur spécificité pour certaines substances particulières, en même temps qu'elle protège aussi la cellule contre leur

attaque, ménage la dépense d'effet utile et la réserve pour l'instant où ces substances électives s'offrent à leur action.

Par suite de cette adaptation limitée, chaque ferment ne peut avoir qu'un effet restreint et, dans la série des dégradations successives que subissent les molécules complexes pour parvenir au terme de leur métabolisme normal, ils ne leur font guère descendre qu'un échelon. Aussi faut-il, pour parachever ce métabolisme, une longue suite d'effets, et c'est pourquoi le nombre des ferments de l'organisme est considérable.

De ces ferments, les uns sont peu diffusibles et restent fixés dans les cellules : ce sont les *endozymases* ; les autres, dits *exozymases*, nés aussi dans les cellules, passent aisément dans les humeurs.

L'action de ces ferments, dont le rôle est capital dans la nutrition, offre les analogies les plus étroites avec celle qui caractérise les réactions dites d'immunité, produites par les anticorps, et sur ce rapprochement très légitime est fondée la théorie féconde qui fait des phénomènes d'immunité le simple cas particulier de ceux, très généraux, de la nutrition cellulaire.

L'action de ces ferments, d'autre part, a des analogies frappantes avec certains phénomènes de la chimie connus sous le nom de *catalyse*, par exemple : la combinaison de l'hydrogène et de l'oxygène dans la mousse de platine ; l'action excitante qu'exercent sur le fer certains corps (oxydes ou sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux) et l'action paralysante et en quelque sorte toxique de certains autres (soufre, arsenic, sélénium, tellure, phosphore, bismuth) ; l'hydrolyse des albumines par les acides étendus ; l'hydrolyse des disaccharides et le dédoublement de l'amygdaline par les rayons ultra-violet ; l'interversion du saccharose dans l'eau faiblement acidulée sous l'action des rayons infra-rouges.

Le coup d'œil rapide que nous venons de jeter sur l'ensemble de la nutrition suffit à montrer quel immense domaine l'étude de ses troubles occupe dans la pathologie. D'autre part, la complexité des problèmes que soulève la connaissance des phénomènes nutritifs permet de préjuger combien, dans nombre de ses parties, ce vaste champ reste encore presque inexploré. On peut dire qu'il n'est pas de trouble morbide qui, peu ou prou, ne porte atteinte à la nutrition.

Les causes très nombreuses des troubles nutritifs se ramènent à la perturbation des entrées et des sorties, à la circulation défectueuse des matières dans l'organisme et à leur imparfaite utilisation.

Les *apports* qui proviennent du monde extérieur peuvent éprouver des modifications d'ordre quantitatif ou qualitatif. L'excès comme le défaut de substances alimentaires, leur qualité mauvaise, leur proportion défectueuse sont capables d'engendrer la maladie. Ainsi les maladies par carence, très étudiées dans ces dernières années, résultent du défaut de certains principes constituants, indispensables comme certains acides

aminés, de certains minéraux agissant peut-être comme catalyseurs, et d'une série d'infiniment petits chimiques dont la nature et le rôle sont encore mal définis.

La *lésion des membranes* de passage peut gêner la pénétration des substances alibiles dans les milieux internes, leur circulation dans les humeurs et l'issue des déchets par les émonctoires

L'altération des *organes transformateurs* a pour conséquence de changer la constitution des milieux internes qui s'appauvrissent de substances utiles ou se surchargent de substances nuisibles. Ces modifications retentissent sur le fonctionnement d'autres organes et la solidarité qui, dans l'organisme, unit entre eux tous les actes nutritifs ne s'affirme pas avec moins d'éclat dans la maladie que dans la santé.

Quant à la vie des cellules, c'est l'altération des milieux internes, provoquée par ces divers troubles, qui peut l'atteindre. Les échanges entre les liquides intra- et extra-cellulaires sont alors modifiés.

Dans la cellule ainsi atteinte de ces vices nutritifs, les unités actives, les ferments, ne remplissent plus comme il conviendrait leur rôle, soit qu'ils deviennent insuffisants en quantité ou qualité, soit que le manque des substances sur lesquelles ils sont adaptés à diriger leur attaque ne leur fournisse plus l'occasion de manifester leurs effets.

Le fonctionnement imparfait de la cellule devient donc une cause nouvelle d'altérations des milieux internes; qui retentit sur l'ensemble de l'organisme, et de cette manière s'établit le cercle vicieux de la nutrition troublée.

Reconnaître l'existence et préciser la nature d'un trouble nutritif est pour le clinicien d'un intérêt capital, d'ordre immédiatement pratique; mais le problème qui se pose à ses recherches est souvent d'une difficulté très grande.

Plusieurs méthodes d'investigation s'offrent à lui pour le résoudre. Sans parler du simple examen clinique et des symptômes qui dénoncent plutôt l'existence d'un trouble de la santé qu'ils n'en indiquent la nature, l'observateur peut comparer les entrées et les sorties, étudier la composition des humeurs, éprouver le fonctionnement d'un organe et les qualités de certaines cellules.

L'*étude des bilans nutritifs* est depuis longtemps, et à juste titre, considérée comme un élément fondamental d'appréciation. Mais la difficulté, précisément, est d'établir ces bilans avec exactitude. Il s'agit, en effet, d'évaluer toutes les entrées et toutes les sorties. Or, pendant longtemps, les praticiens se sont bornés à tenir un compte à peu près exclusif, quant aux sorties, des excréments urinaires, et à tabler, quant aux entrées, sur un régime moyen. On pourrait dire d'une telle pratique qu'elle consiste à regarder le mur derrière lequel se passent les actes nutritifs. Le rôle du régime est tel qu'il conditionne presque entièrement

le taux d'excrétion par l'urine de la plupart des principes qu'elle renferme ; aussi le régime ne saurait-il être précisé avec trop de soin. D'un autre côté, l'excrétion d'un certain nombre des principes constituants de l'urine se fait encore, pour une part qui n'est pas toujours négligeable, par d'autres émonctoires et notamment par l'intestin. Enfin, la seule notion du taux de l'excrétion par l'urine ne peut donner de renseignement certain sur le sort des diverses substances dans l'organisme, sur le degré de leur rétention ni sur leurs transformations possibles.

Aussi le préjugé qui s'attache encore dans le public et chez nombre de praticiens aux analyses d'urine faites de cette manière aveugle, doit-il être redressé. L'analyse d'urine n'a de valeur que si le régime est connu dans ses détails : j'entends le régime réellement suivi, non le régime prescrit, car c'est la quantité d'aliments réellement ingérés qui peut seule compter. De même l'analyse ne saurait avoir de valeur, pour certains principes comme le phosphore, le calcium, que si l'on ajoute comme appoint indispensable aux données de l'excrétion par l'urine, celle des excréments fécaux.

Outre l'appréciation du bilan général des diverses substances qui traversent l'organisme, on peut encore chercher à dresser des bilans partiels pour un organe, en établissant par une *expérience clinique* ce qui pénètre dans cet organe et ce qui en sort. Tel est l'objet de l'épreuve classique de la glycosurie alimentaire et des nombreuses épreuves auxquelles elle a servi de modèle. Telle est encore l'exploration fonctionnelle du rein par l'élimination provoquée de substances étrangères, ou par la comparaison, dans l'unité de temps, de ce que reçoit le rein par le sang et de ce qu'il excrète par l'urine.

Mais de telles explorations cliniques sont, pour la plupart, forcément indirectes. Certaines ne donnent que des résultats approximatifs, parce que des conditions étrangères au phénomène qu'on désire mettre en évidence viennent à s'introduire dans l'expérience pour troubler plus ou moins gravement le résultat.

Des notions fort intéressantes sur la nutrition peuvent être tirées de l'*examen des humeurs* qui forment les milieux internes. On aperçoit, en effet, dans ces humeurs le reflet de l'altération des tissus, parce que non seulement elles apportent à ces tissus les principes qu'ils doivent utiliser, mais recueillent également les produits de leur nutrition. Aussi l'excès ou le défaut des substances trouvées dans ces humeurs traduit-il les divers troubles de la vie cellulaire : élaboration des substances nuisibles, inutilisation de certains corps, défaut d'élaboration des substances utiles, défaut d'excrétion des substances inutiles. L'analyse chimique n'est pas seule à donner cette catégorie de renseignements : les épreuves dites biologiques en fournissent aussi, en ce qui concerne la présence, l'abondance et l'activité de certains ferments.

Enfin, dans certaines circonstances, rares à la vérité, le clinicien peut acquérir quelques renseignements directs sur la nutrition des cellules.

Les globules du sang, faciles à recueillir, se prêtent à cette recherche, de même que les éléments qui flottent dans les épanchements pathologiques et certaines cellules des tissus malades ou néoplasiques. On peut ainsi reconnaître directement, par des réactions colorantes, le glycogène, la graisse, les lipoides, les pigments, les oxydases. On peut encore soumettre ces éléments à des épreuves biologiques propres à révéler et mesurer diverses manifestations de leur activité.

D'après ce que nous avons dit de la multiplicité des troubles nutritifs et de leurs causes, il est facile de concevoir que leur thérapeutique comporte des moyens extrêmement variés, soit pour en tarir la source, soit pour en corriger les effets.

Elle tire parti du milieu ambiant, en ce qui concerne ce que les anciens hygiénistes appelaient les *circumfusa* et les *ingesta*.

Les climats, l'altitude, la température extérieure, le vêtement fournissent des moyens de modifier en plus ou en moins la dépense de calorique, de provoquer des réactions hématopoïétiques et des phénomènes circulatoires favorables.

L'oxygène, véritable aliment, peut être ajouté pur à l'air inspiré, voire même injecté dans les tissus.

Quant aux *régimes*, ils sont, dans la plupart des troubles nutritifs, un élément fondamental de la thérapeutique et méritent, à ce titre, la plus grande attention de la part du praticien. La prescription d'un régime doit comprendre d'abord tout ce qu'il faut donner pour entretenir l'équilibre de la nutrition et comment il le faut donner pour que l'assimilation soit possible, ensuite ce qu'il ne faut pas ingérer, afin d'éviter d'introduire dans les milieux vitaux des principes ou toxiques ou simplement inutiles et encombrants, ou encore incapables de subir dans l'organisme malade le cycle des transformations nécessaires. Mais, dans l'institution d'un régime, il importe, en pratique, de se garder des formules trop absolues et simplistes. Il faut bien savoir que la nature de l'aliment n'est pas tout et qu'il y a lieu de prendre garde à sa quantité : sous ce rapport, il y a des aliments qui comptent et d'autres qui ne comptent pas en raison de leur masse minime. Les malades ne font pas toujours cette distinction et considèrent parfois comme de véritables poisons les aliments défendus, tandis qu'ils croient pouvoir user jusqu'à l'excès des aliments permis : tel diabétique n'avalerait pas un grain de raisin, qui n'hésite pas à manger copieusement d'un pain ou d'un chocolat spécial, étiqueté « permis aux diabétiques » ; or, le glycose du grain de raisin ne saurait évidemment compter par rapport à la masse d'hydrates de carbone que renferme le pain, ou le chocolat, même préparés avec le minimum possible de substances génératrices de glycose. Le praticien devra non seulement ne pas tomber dans la même erreur, mais encore la redresser chez le malade.

Outre les besoins nutritifs, le praticien qui formule un régime doit

aussi considérer la capacité de digestion, d'utilisation et d'élimination du malade.

Enfin, la première condition d'un régime efficace est qu'il soit suivi; mais encore faut-il qu'il soit possible de le suivre. On devra donc éviter les inconvénients d'une alimentation trop uniforme et tenir compte des goûts et des aptitudes digestives de chaque malade.

Diverses pratiques de *physiothérapie* peuvent faciliter l'utilisation des substances alibiles : électrothérapie, radiothérapie, photothérapie, kinésithérapie, clinothérapie.

La *chimiothérapie* fournit aussi des ressources variées. Certains composés chimiques ont une affinité particulière pour certains éléments vivants : entre l'action bactériotropique utilisée contre les infections et dont le traitement de la syphilis par l'arsénobenzol est l'exemple le plus fameux, il existe des effets organotropiques dont on peut utiliser l'action sur la nutrition cellulaire. Les médicaments colloïdaux paraissent agir en stimulant certaines réactions salutaires.

L'*opothérapie* a pour objet d'introduire dans les milieux vitaux les « hormones », excitants chimiques produits par certains organes endocrines, qui se trouvent en déficit chez le malade. Les succès du traitement thyroïdien dans le myxœdème ont ouvert une voie féconde à la thérapeutique des troubles nutritifs et l'*opothérapie*, sans avoir réalisé toutes ses promesses, n'en tient pas moins déjà dans cette thérapeutique une place fort importante.

Enfin, le traitement des désordres de la nutrition doit encore comprendre les moyens propres à favoriser les phénomènes régulateurs qui permettent de compenser dans une certaine mesure le vice de certaines fonctions et qui s'accomplissent principalement par l'intermédiaire de l'appareil circulatoire et du système nerveux.

Le problème thérapeutique n'apparaît donc pas moins complexe que le problème pathogénique et les incertitudes de celui-ci se répétent sur celui-là. Nous verrons en mainte occasion à combien d'échecs thérapeutiques ont conduit des théories insuffisamment établies. Sur bien des points, le traitement des troubles de la nutrition ne peut encore être vraiment pathogénique. C'est même parfois à l'essai d'une thérapeutique plus ou moins empirique que sont dues certaines données de pathogénie.

PREMIÈRE PARTIE

ÉCHANGES GAZEUX

CHAPITRE PREMIER

PHYSIOLOGIE

I

LES GAZ DE L'ORGANISME : LEURS PROPRIÉTÉS

Un certain nombre de corps gazeux peuvent se trouver normalement ou accidentellement dans l'organisme. Ceux qui jouent vraiment un rôle physiologique sont ceux qui participent aux échanges respiratoires, et le plus important, sous le rapport de la nutrition, est l'oxygène, qui est vraiment le seul alibile.

1. — L'oxygène.

La vie ne peut s'entretenir sans *oxygène* : de fait, ce corps entre dans la composition des principes alimentaires fondamentaux que l'organisme utilise : hydrates de carbone, matières grasses et protéiques.

Son importance dans la nutrition est primordiale, car au cours des échanges organiques, la décomposition de substances complexes entraîne la fixation d'oxygène pour amener le carbone à l'état d'acide carbonique, le soufre à l'état d'acide sulfurique, le phosphore à l'état d'acide phosphorique, une partie de l'hydrogène à l'état d'eau, c'est-à-dire pour former une série de déchets dont l'élimination soit facile.

L'organisme animal ne peut donc se passer d'oxygène. Dans le règne végétal, où l'on voit les parties vertes des plantes utiliser l'acide carbonique grâce à leur chlorophylle, les phénomènes de réduction et de synthèse peuvent l'emporter sur ceux d'oxydation ; mais ce n'est point là un phénomène général ni permanent, car il fait défaut dans les par-

ties sans chlorophylle et, dans les parties vertes, il exige le concours de la lumière, si bien que ces plantes, placées dans l'obscurité, absorbent de l'oxygène et exhalent de l'acide carbonique. L'assimilation chlorophyllienne de l'acide carbonique n'est, par suite, qu'un cas particulier, qui n'empêche pas l'oxygène de représenter l'aliment gazeux fondamental pour les plantes comme pour les animaux.

Sans doute, parmi les végétaux inférieurs, on connaît des microbes anaérobies ; mais en réalité ils ne se passent pas d'oxygène ; seulement, au lieu de le puiser directement dans l'air atmosphérique, c'est après l'avoir mis en liberté par décomposition du milieu ambiant qu'ils l'utilisent pour leur développement.

Dans le règne animal et notamment chez les êtres supérieurs qui ne vivent pas dans l'eau, l'organisme puise directement l'oxygène dans l'atmosphère. Cependant ce n'est pas la seule source d'oxygène et quand, au cours des transformations nutritives et de la désassimilation des tissus, de l'oxygène vient à être mis en liberté, l'organisme peut l'utiliser ; mais cette source endogène est précaire, variable et, de plus, insuffisante. Au contraire, l'air atmosphérique en fournit une source permanente, uniforme et inépuisable. Aussi la fonction respiratoire qui utilise cette source exogène assure-t-elle à elle seule la majeure partie des combustions nécessaires à la vie de l'organisme.

Cette fonction respiratoire est, d'ailleurs, remarquable par sa régularité qu'un mécanisme automatique assure admirablement ; elle persiste pendant le sommeil et ne cesse qu'à la mort. La respiration, dans le langage courant, est synonyme de vie : mourir, n'est-ce pas expirer, rendre le dernier soupir, exhaler son dernier souffle ?

Les phénomènes régulateurs dont la fonction respiratoire nous montre l'exemple présentent une adaptation des plus intéressantes aux variations du milieu extérieur. Nous verrons que la proportion de l'oxygène dans l'air atmosphérique intervient pour déterminer non seulement les échanges respiratoires, mais le volume du sang, sa teneur en hémoglobine, sa réaction.

L'oxygène, absorbé dans les poumons, n'est pas utilisé dans ces organes, mais dans l'intimité des tissus. C'est ce que prouve la *respiration des tissus* séparés de l'organisme, étudiée par Spallanzani, puis par Cl. Bernard, P. Bert : placés en vase clos, sous une cloche, par exemple, des fragments de ces tissus fixent de l'oxygène et dégagent de l'acide carbonique.

C'est surtout le tissu musculaire qui possède cette activité respiratoire *in vitro*. Conservé aseptiquement, comme l'a montré Tissot, il peut fixer de l'oxygène et dégager de l'acide carbonique pendant près de quinze jours et cette respiration s'accélère quand on excite électriquement ce muscle. Le dégagement de gaz carbonique continue même plusieurs jours si le muscle est placé dans une atmosphère dépourvue d'oxygène, dans l'hydrogène ou l'azote par exemple : ce qui prouve que

le muscle avait accumulé en lui une certaine quantité d'oxygène.

Assez loin derrière le tissu musculaire, les tissus nerveux et glandulaire manifestent cette propriété respiratoire. L'os, du fait de l'abondance de ses matériaux inertes, n'a qu'une respiration très faible.

L'utilisation de l'oxygène par les tissus se fait, *in vivo*, par l'intermédiaire des milieux internes. Cette respiration des tissus, ou respiration interne, est donc à distinguer de la respiration pulmonaire ou respiration externe.

Toute activité des organes implique un appel d'oxygène. On a pu, par des mesures exactes, pour le rein, les muscles, les glandes, démontrer que la consommation de ce gaz est proportionnelle au travail des organes (1). L'arrêt de l'apport d'oxygène, dans les expériences de perfusion, provoque l'arrêt de la contraction cardiaque, de la sécrétion d'urine, la diminution de la conduction nerveuse, la fatigue du muscle. Bayliss a montré que l'encéphale est l'organe le plus avide d'oxygène et que, dans l'organisme vivant, en cas de disette d'oxygène, c'est par un abaissement de la tension vasculaire dans les autres organes qu'est assurée la consommation de ce gaz par le cerveau.

2. — L'acide carbonique.

L'acide carbonique n'existe dans l'air atmosphérique qu'à l'état de traces : environ 0,03 0/0 (exactement 0,02942), avec des variations qui ne dépassent guère 0,03 0/00. La fixité de cette proportion serait due, d'après Schloesing, à ce que le carbonate de chaux des océans serait dissocié quand l'acide carbonique diminue, et reconstitué quand il augmente. On connaît des lieux où l'acide carbonique se dégage et s'accumule en certaine abondance dans des grottes, dont la « grotte du chien », aux environs de Naples, est la plus célèbre.

Dans l'air expiré, l'acide carbonique est au taux de 4,1 0/0. Dans le sang il se trouve dissous en petite quantité, la plus grande partie étant combinée.

On l'a pendant longtemps considéré comme un déchet simplement inutile ou même dangereux.

Sa toxicité ressort des expériences de Paul Bert : de jeunes rats, dans l'acide carbonique, meurent en une ou deux minutes, le cœur étant arrêté ; dans l'hydrogène ou l'azote, ils meurent seulement en quinze ou vingt minutes, le cœur continuant à battre. Landriani, liant l'une des deux trachées d'une tortue, constate que l'animal n'en éprouve pas de troubles, mais en faisant inhaler à une tortue de l'acide carbonique par l'une seulement des deux trachées, il provoque la mort.

Mais si l'acide carbonique est toxique, il joue cependant, à petites

1. J. BARCROFT, *The respiratory function of the blood*, 1914.

doses, un rôle utile : c'est un *excitant de la respiration* comme l'avaient indiqué Brown-Séguard et Traube et comme le montre une élégante expérience de Léon Fredericq : on met en relation chez deux chiens A et B la circulation de l'encéphale, de telle sorte que A irrigue le cerveau de B et B le cerveau de A ; puis on lie la trachée de A, ce qui accroît l'acide carbonique de son sang ; or, c'est le chien B qui, recevant le sang dans son cerveau, subit une accélération respiratoire, alors que chez A la respiration reste normale. Dans une autre expérience de perfusion, faite par G. Heymans et A. Ladon, sur une tête de chien isolée, on voit des mouvements inspiratoires des narines et des soulèvements de la trachée, quand la perfusion est lente, tandis que l'irrigation rapide n'en provoque pas.

A l'état normal, la tension de l'acide carbonique dans l'air des alvéoles pulmonaires est égale à celle qu'elle a dans le sang artériel, et sa valeur moyenne est estimée à 5,4 0/0 par Haldane. Or il suffit que sa valeur varie de 0,22 0/0 en plus ou en moins pour qu'il en résulte une accélération ou un ralentissement de la respiration. Si l'on suspend sa respiration, le taux d'acide carbonique s'élève dans les alvéoles et, à la reprise de la respiration, des inspirations très profondes se produisent pour assurer la ventilation. Si l'on fait des respirations amples et rapprochées, on diminue le taux d'acide carbonique dans les alvéoles et, quand on laisse la respiration reprendre son rythme naturel, il y a une apnée momentanée. Quand on pratique sur un animal une hyperpnée artificielle et quand on l'arrête, on constate aussi qu'aucun mouvement respiratoire ne se produit pendant quelque temps : or, ce phénomène n'est pas dû à l'excès d'oxygène alvéolaire, car, dans une atmosphère enrichie de 60 0/0 d'oxygène, si l'acide carbonique ne varie pas dans sa proportion, la respiration continue, comme l'a vu Léon Fredericq. Le travail musculaire provoque une respiration plus ample et plus rapide : or il dégage de l'acide carbonique et de l'acide lactique qui lui-même libère de l'acide carbonique.

On s'est demandé si l'action excitante de l'acide carbonique sur le centre respiratoire du bulbe et accessoirement sur les centres respiratoires de la moelle est spécifique ou due simplement à l'acidité.

Il est certain que l'injection veineuse d'acides dilués (acide chlorhydrique, acide tartrique) accélère la respiration et que celle de solutions alcalines (soude, carbonate de soude, eau de chaux) la ralentit ; mais en même temps celle-ci détermine une fixation d'acide carbonique qui diminue la tension de ce gaz dans le sang veineux (1).

D'autre part, si l'on compare les effets de l'acide chlorhydrique à ceux de l'acide carbonique, une différence éclatante apparaît. Laqueur

1. HOUARDY, « Apnée par injection intra-veineuse de soude chez le chien et le lapin », *Arch. internat. de physiol.*, 1904, I, p. 17.

et Verzer (1), en faisant des circulations artificielles par l'aorte sur de jeunes lapins, ont vu que, pour augmenter l'amplitude respiratoire, il fallait injecter une dilution d'acide chlorhydrique à $\frac{1}{5.000}$ N, ou 0,0071 0/00; or l'acide carbonique exerce une action équivalente en proportion 60 fois moindre; de même agit un mélange d'acide carbonique et de carbonate d'ammoniaque, malgré l'alcalinité de la solution. Enfin, d'après les expériences de Haldane, il suffirait que la tension de l'acide carbonique s'élevât de 1^{mm},6 pour doubler la ventilation pulmonaire, alors que l'augmentation d'acidité en ions H⁺ qui en résulte n'est que très faible (0,1 × 10₇) (2).

Ces expériences semblaient montrer que l'action excitante de l'acide carbonique sur le centre respiratoire est bien spécifique. Toutefois elles nécessitaient des conditions très différentes de l'état physiologique. Il résulte des recherches plus récentes de Boycott et Haldane, Hasselbach et Lundsgaard (de Copenhague), que le centre respiratoire répond à la concentration en ions H⁺, et l'on admet que c'est l'accumulation d'ions H⁺ dans le sang qui détermine la dyspnée par manque d'oxygène, aussi bien que la dyspnée par excès d'acide carbonique (Winterstein) (3). Une tendance à l'acidité du sang s'accompagne d'une diminution de la concentration de l'acide carbonique libre, de manière à rétablir exactement la concentration en ions H⁺, et ce seraient ainsi les ions H⁺ qui seraient vraiment les *hormones respiratoires*.

3. — L'azote.

L'azote gazeux, élément qui prédomine dans l'air atmosphérique (78,06 0/0), participe aux échanges pulmonaires et circule dans le sang avec l'oxygène et l'acide carbonique, qui sont beaucoup plus diffusibles que lui. Il demeure inchangé dans l'organisme où il ne paraît agir, jusqu'ici, que par son inertie, empêchant l'action nuisible d'une trop forte proportion d'oxygène.

1. LAQUEUR et VERZER, « Ueber die spezifische Wirkung der Kohlensäure auf das Atemzentrum », *Arch. f. die ges. Physiol.*, 1911, Bd, 143, p. 395.

2. J.-S. HALDANE et J.-G. PRIESTLEY, « The regulation of the lung ventilation », *Journ. of Physiol.*, 1905, vol. 32, p. 225; — A.-E. BOYCOTT et J.-S. HALDANE, « The effects of low atmospheric pressures on respiration », *Journ. of Physiol.*, 1908, vol. 37, p. 355; — J.-S. HALDANE et E.-P. POULTON, « The effects of want of oxygen upon respiration », *Ibid.*, 1908, p. 390; — CAMPBELL, HALDANE et HOBSON, « The response of the respiratory centre to the carbonic acid, oxygen and hydrogen-ion concentration », *Journ. of physiol.*, 1913, vol. 46, p. 301.

3. K.-A. HASSELBACH, « Neutralitätsregulation und Reizbarkeit des Atemzentrums in ihren Wirkungen auf die Kohlensäurespannung des Blutes », *Biochem. Zeitschr.*, 1912, Bd 46, p. 403; — H. WINTERSTEIN, « Die Regulierung der Atmung durch das Blut », *Pflüger's Arch.*, 1911, p. 167.

Voici quelques données sur la proportion relative des trois principaux gaz du sang dans le sang artériel et dans le sang veineux.

		<u>O²</u>	<u>CO²</u>	<u>Az</u>
Sang artériel	Homme (SETSCHENOW)	21,6	40,3	1,6
	Chien (GRÉHANT)	18,6	41,6	1,5
Sang veineux	Homme (cardiaque, LÉPINE)..		64	
	Chien (SCHÖFFER)	11,9	45,3	1,7

Le sang renferme, en outre, de faibles proportions d'argon (0^{cm}3,42 par litre, soit $\frac{1}{50}$ de la quantité d'azote), d'hydrogène et de méthane (0^{cm}3,2 pour 100 centimètres cubes de sang), d'oxyde de carbone (1).

D'après les analyses d'Hammarsten, la lymphe des canaux renferme, pour 100 grammes, 42^{cm}3,28 de gaz formés de : azote, 1,63 ; oxygène 0,43 ; acide carbonique 40,32.

II

CIRCULATION DES GAZ DANS L'ORGANISME

Chez l'homme et les animaux supérieurs, les gaz s'introduisent dans l'organisme à peu près exclusivement par les voies aériennes.

Le tégument externe ne permet le passage des gaz que chez les animaux inférieurs.

Les autres voies de pénétration sont à peu près négligeables : le tube digestif qui renferme toujours une certaine quantité de gaz, le tissu cellulaire et les séreuses par lesquels des traumatismes peuvent accidentellement introduire de l'air.

Les gaz absorbés dans les poumons sont transportés par le sang dans les tissus et ramenés des tissus par le sang dans les poumons, après une série de passages à travers des membranes : épithélium pulmonaire, parois des capillaires sanguins, séreuses, muqueuses.

Les échanges gazeux de l'organisme sont soumis aux conditions générales de tous les échanges : la perméabilité des membranes, le débit des gaz de chaque côté de ces membranes, enfin la concentration de ces gaz, autrement dit leur tension. C'est surtout cette tension qui exerce

1. RÉGNARD et Th. SCHLÖESING fils, « L'argon et l'azote dans le sang », *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1897, t. 124, p. 307 ; — N. GRÉHANT, « Sur la présence dans le sang normal de gaz combustibles », *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 1894, p. 620 ; — L.-G. DE SAINT-MARTIN, « Sur le dosage de petites quantités d'oxyde de carbone dans l'air et dans le sang normal », *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1898, t. 126, p. 1036 ; — M. NICLOUX, « Sur l'oxyde de carbone contenu normalement dans le sang », *Ibid.*, p. 1526.

l'influence principale sur leur passage à travers les membranes, qui se fait de la tension la plus forte vers la plus faible, et conformément à la loi de Dalton, suivant laquelle, dans un mélange gazeux, chaque gaz se comporte comme s'il était seul. L'air étant un mélange gazeux, aussi bien l'air inspiré que l'air expiré, ce n'est donc pas la tension atmosphérique qui conditionne le passage à travers le poumon, mais bien la tension particulière de chacun des gaz composants, ou mieux la différence entre les tensions de ce gaz de chaque côté de la membrane.

Le poumon ne peut donc absorber l'oxygène que si ce gaz est à un certain degré de concentration, et il n'y a pour ainsi dire pas de limite à cette concentration. Mais pour l'excrétion d'acide carbonique, la marge des variations de concentration est étroite et ne porte guère que sur quelques centièmes d'atmosphère. Aussi, lorsque la consommation d'oxygène et la production d'acide carbonique augmentent beaucoup, comme pendant l'exercice musculaire, est-il nécessaire que l'air se renouvelle avec beaucoup plus de rapidité dans les poumons, c'est-à-dire que la ventilation pulmonaire augmente.

Si la pénétration de l'air dans les poumons peut être comparée à l'ingestion d'un aliment, la circulation des gaz de la respiration dans le sang, les actes chimiques auxquels ils prennent part et leur rejet par le poumon sont comparables à la digestion et à l'absorption des aliments, à leur assimilation et à la désassimilation des produits qu'ils ont servi à former, enfin à l'excrétion des déchets qui en résultent. Le repas respiratoire est ingéré par le poumon et c'est aussi le poumon qui rejette ses résidus, comme il arrive pour les aliments dans la cavité digestive rudimentaire de la gastrula.

Les gaz de l'atmosphère sont modifiés dans leur composition avant même leur absorption par le poumon. Dans les alvéoles pulmonaires, l'air n'a pas la même constitution que dans les voies respiratoires supérieures et dans l'air extérieur.

A. — *Mouvements des gaz de la respiration dans les voies aériennes.*

La circulation de l'air dans les voies respiratoires se fait avec une activité plus ou moins forte suivant l'état de la ventilation pulmonaire. On l'apprécie par le **coefficient de ventilation**, dont la mesure nécessite quelques explications.

Le volume d'air contenu dans les voies aériennes est décomposable en plusieurs portions. L'**air courant** (ou air respiratoire) est le volume d'air qui pénètre dans les voies aériennes dans une inspiration normale : sa valeur est de 0,500. Une inspiration forcée y fait encore pénétrer 1,500 d'**air complémentaire**. Une expiration forcée, après une expi-

ration normale, fait encore sortir des poumons 11,500 d'air de réserve. La somme de ces trois valeurs, c'est-à-dire 31,500 en moyenne chez

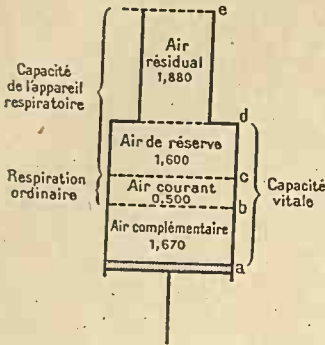


FIG. 1. — Pompe respiratoire. D'après J. Morat et M. Doyon. Volume de la poitrine dans les principales positions prises par la paroi thoracique, depuis une inspiration maxima jusqu'à une expiration également maxima.

l'homme adulte, représente tout ce que peut faire circuler d'air dans les voies aériennes une respiration forcée: c'est ce qu'on appelle, depuis Hutchinsonson, la **capacité vitale** des poumons.

Mais après une expiration forcée, les poumons ne sont pas entièrement vides; il y reste encore environ 1 litre d'air qui fait en quelque sorte partie de leur constitution physiologique et qu'on n'en peut chasser que par expression directe: c'est l'**air résiduel**. L'air total des voies aériennes a donc un volume de 41,500.

On mesure la capacité vitale à l'aide des *spiromètres* (1).

Elle varie suivant l'âge et la taille.

Le tableau de Wintrich donne, aux différents âges, sa valeur pour chaque centimètre de taille :

Entre 6 et 8 ans.....	6,5 à 9 cm ³
— 8 et 10 —.....	9 à 11 —
— 10 et 12 —.....	11 à 13 —
— 12 et 20 —.....	13 à 22 —
— 20 et 25 —.....	22 à 24 —
— 25 et 30 —.....	22 à 24 —

La capacité vitale est évaluée chez un sujet normal au-dessous de 50 ans, à 21,500 par mètre carré de la surface du corps chez l'homme et à 2 litres chez la femme (2).

La capacité vitale ne correspondant qu'à des mouvements de respiration forcée, Strohl (3) a proposé d'étudier plutôt un *indice respiratoire* qui correspond à la respiration normale et qui est le rapport

$$\frac{\text{Air respiratoire}}{\text{Capacité vitale}}$$

1. Le spiromètre de Verdin est un compteur à gaz, sans eau, muni de trois cadrans dont les aiguilles indiquent les décalitres, litres et centilitres d'air qui ont traversé l'appareil. Un dispositif permet avant chaque expérience de ramener au 0 tous ces cadrans.

2. H.-F. WEST, *The Arch. of int. méd.*, mars 1920, vol. 25, p. 306; — Chester D. CHRISTIE et Argyll J. BEAMES, « The estimation of normal vital capacity with especial reference to the effect of posture », *Ibid.*, juill. 1922, vol. 30, p. 34.

3. A. STROHL, « Étude comparative des divers procédés d'exploration de la capacité respiratoire », *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, 1919, t. 18, p. 258.

A l'aide des données que fournit l'étude de la capacité vitale, on peut établir le coefficient de *ventilation pulmonaire*, ou rapport de l'air inspiré utilement, à l'air qui reste dans les poumons après une expiration normale :

$$\frac{\text{Air inspiré utilement}}{\text{Air restant après une respiration normale}}$$

Le numérateur est l'air utilisé dans une inspiration normale ; mais le volume de 0^l,500 qui le mesure est trop fort, car il s'en perd une partie qui ne pénètre pas dans le poumon et reste dans les voies aériennes supérieures ; cette fraction peut être évaluée à 0^l,170. Il n'en pénètre donc dans les poumons que 0^l,500 — 0^l,170 = 0^l,330.

Le dénominateur est l'air qui reste dans les poumons après une respiration normale, c'est-à-dire l'air de réserve (1^l,500), plus l'air résiduel (1 litre), soit 2^l,500.

Le coefficient de ventilation est donc normalement :

$$\frac{330}{2.500} = 0,13.$$

Ce coefficient se modifie toutes les fois qu'il existe un obstacle à la ventilation pulmonaire.

La ventilation pulmonaire augmente proportionnellement à la dépense d'énergie, c'est-à-dire à la consommation d'oxygène. Aussi augmente-t-elle beaucoup pendant le travail, musculaire.

Elle ne dépend pas de la proportion de l'oxygène dans l'air, car on peut faire varier beaucoup cette proportion, comme l'a montré Haldane, sans la modifier. Mais lorsque, pendant la respiration dans un air confiné, l'acide carbonique atteint un certain taux, la respiration devient impossible, comme l'ont constaté Pembrey et Cook (1). C'est la tension de l'acide carbonique dans le sang artériel (équivalente à celle de l'air alvéolaire) qui règle, ainsi que nous l'avons vu précédemment, les mouvements respiratoires.

Chez le sujet normal en espace confiné, la ventilation double quand la teneur en acide carbonique atteint 4 à 5 0/0 ; la dyspnée n'apparaît que lorsque cette teneur atteint 7 à 9 0/0, la ventilation devenant 6 à 9 fois supérieure à la normale. Peabody (2) a étudié ce qui se produit dans ces conditions chez les cardiaques : la ventilation double aussi avec un taux de 4 0/0 d'acide carbonique, la respiration devenant plus fréquente sans beaucoup changer d'amplitude. Mais avec un taux de

1. M.-S. PEMBREY et F. COOK, « The influence of oxygen upon respiration », *Journ. of Physiol.*, 1903, vol. 41, p. 37.

2. F. PEABODY, « Clinical studies on the respiration », *The Arch. of int. Med.*, 1915, vol. 16, p. 846. et sept. 1917, vol. 20, p. 433.

4,2 à 5,6 0/0, la dyspnée survient et la ventilation n'est que 2 ou 3 fois supérieure à la normale.

Le débit respiratoire peut se mesurer, selon Pech, à l'aide d'un masque hermétique couvrant le nez et la bouche, communiquant avec l'air extérieur par un large orifice et relié par une tubulure à un manomètre mesureur et à un tambour inscripteur.

Ce débit varie suivant les attitudes, les mouvements; mais ce qui est assez constant pour chaque individu, c'est le **débit respiratoire maximum**, obtenu quand le sujet respire aussi profondément et énergiquement que possible. Chez un adulte normal, il est de 11,75 à la seconde, le débit inspireur étant égal au débit respiratoire. A l'état morbide sa valeur se modifie, soit à l'un des temps de la respiration, soit aux deux.

J. Izquierdo (1), au Mexique, a constaté que ce débit est plus élevé dans les grandes altitudes, non par suite de variations dans la capacité respiratoire, ni dans le périmètre thoracique des sujets, ni dans la tension partielle en oxygène, mais en raison du besoin d'oxygène.

B. — Échanges gazeux dans les poumons.

1. — Composition des gaz dans les voies aériennes.

L'air atmosphérique, qui est l'air inspiré et qui représente un véritable aliment respiratoire, est un mélange gazeux de composition constante; il contient en volumes, pour 100 :

Oxygène	Azote	Gaz divers
21	78,06	0,94

L'air expiré contient :

Oxygène	Azote	Acide carbonique	Gaz divers
16,06	78,65	4,35	0,94

En une heure, on calcule que l'absorption d'oxygène équivaut à 23 litres en moyenne et l'exhalation d'acide carbonique à 21 litres. C'est donc qu'une certaine quantité d'oxygène est retenue pour être utilisée à l'intérieur de l'organisme. L'azote reste à peu près inchangé.

L'air expiré renferme encore de la vapeur d'eau, dont il s'élimine ainsi 500 grammes environ en vingt-quatre heures. Cette vapeur d'eau est toujours à l'état de saturation, de sorte que les variations de sa proportion ne sont guère importantes.

1. J. IZQUIERDO, « Le débit respiratoire maximum des habitants des hautes altitudes », C. R. de la Soc. de biol., 27 juill. 1922, t. 87, p. 639.

L'air exhalé contient encore des substances accidentelles. C'est ainsi que l'acide sulfhydrique, introduit dans l'organisme chez un animal, s'élimine en grande partie par l'air expiré, comme en témoigne un papier humide imprégné de sous-acétate de plomb qui noircit au contact de cet air.

Il peut s'y trouver aussi des substances plus ou moins volatiles, telles que l'alcool, l'acétone chez les acétonémiques, diabétiques ou autres, l'éther et le chloroforme, certaines huiles essentielles (eucalyptol, goménol), l'essence d'ail provenant de l'ail et de la moultarde.

L'air expiré renferme encore peut-être d'autres corps volatils, toxiques, formés dans l'organisme. Brown-Séguard et d'Arsonval, ayant recueilli de l'air expiré et l'ayant fait inspirer à des animaux neufs, après l'avoir débarrassé de son acide carbonique, ont vu se produire des accidents chez ces derniers (1).

Le poumon est donc une voie d'absorption et d'élimination pour un certain nombre de corps volatils. J'ai cherché à mesurer la valeur de l'élimination respiratoire des corps accidentels, avec Léopold Lévi (2), en employant l'éther introduit sous la peau, pur ou mélangé à l'huile d'olive. Son élimination se poursuit plusieurs heures après l'ingestion ou l'injection d'une faible dose (1 ou $\frac{1}{2}$ centimètre cube). L'air expiré étant recueilli dans des ballons de caoutchouc au moyen d'un masque muni d'une canule à double soupape, on le fait barboter dans le réactif chromo-sulfurique qui prend une teinte verte en présence de doses minimales d'alcool ou d'éther. La comparaison avec des teintures étalons permet de connaître la quantité d'éther qui a passé dans le réactif et, au moyen d'un compteur à gaz, on connaît la quantité d'air qui a barboté, de sorte qu'on a tous les éléments du calcul. Il résulte de nos recherches sur des cardiaques et divers dyspnéiques de cause pulmonaire et pleurale, que ce n'est pas la gravité des lésions du poumon qui modifie surtout l'exhalation de l'éther, sans doute parce que celui-ci, grâce à sa très grande volatilité, traverse les membranes malades à peu près comme les membranes saines. Les variations viennent principalement des conditions mécaniques de la respiration qui retentissent sur le débit : c'est ce qui se produit dans l'emphysème, la pleurésie. Il y a là le principe d'une méthode d'exploration nouvelle, *épreuve d'élimination pulmonaire*, qui consiste à chercher la valeur de la fonction respiratoire en tant qu'émonctoire.

1. Les expériences plus récentes de FARMACHIDIS (de Gênes) (*Policlinico*, mars 1913, p. 116) sur la recherche dans l'air expiré d'un poison spécial, l'*anthropozine*, laissent encore cette question en suspens.

2. Ch. ACHARD et Léopold LÉVI, « Recherches cliniques sur l'élimination de l'éther par les poumons ». *Arch. de méd. expériment.*, mai 1902, p. 327.

4,2 à 5,6 0/0, la dyspnée survient et la ventilation n'est que 2 ou 3 fois supérieure à la normale.

Le débit respiratoire peut se mesurer, selon Pech, à l'aide d'un masque hermétique couvrant le nez et la bouche, communiquant avec l'air extérieur par un large orifice et relié par une tubulure à un manomètre mesurateur et à un tambour inscripteur.

Ce débit varie suivant les attitudes, les mouvements ; mais ce qui est assez constant pour chaque individu, c'est le **débit respiratoire maximum**, obtenu quand le sujet respire aussi profondément et énergiquement que possible. Chez un adulte normal, il est de 11,75 à la seconde, le débit inspirateur étant égal au débit respiratoire. A l'état morbide sa valeur se modifie, soit à l'un des temps de la respiration, soit aux deux.

J. Izquierdo (1), au Mexique, a constaté que ce débit est plus élevé dans les grandes altitudes, non par suite de variations dans la capacité respiratoire, ni dans le périmètre thoracique des sujets, ni dans la tension partielle en oxygène, mais en raison du besoin d'oxygène.

B. — Échanges gazeux dans les poumons.

1. — Composition des gaz dans les voies aériennes.

L'air atmosphérique, qui est l'air inspiré et qui représente un véritable aliment respiratoire, est un mélange gazeux de composition constante ; il contient en volumes, pour 100 :

Oxygène	Azote	Gaz divers
21	78,06	0,94

L'air expiré contient :

Oxygène	Azote	Acide carbonique	Gaz divers
16,06	78,65	4,35	0,94

En une heure, on calcule que l'absorption d'oxygène équivaut à 23 litres en moyenne et l'exhalation d'acide carbonique à 21 litres. C'est donc qu'une certaine quantité d'oxygène est retenue pour être utilisée à l'intérieur de l'organisme. L'azote reste à peu près inchangé.

L'air expiré renferme encore de la vapeur d'eau, dont il s'élimine ainsi 500 grammes environ en vingt-quatre heures. Cette vapeur d'eau est toujours à l'état de saturation, de sorte que les variations de sa proportion ne sont guère importantes.

1. J. IZQUIERDO, « Le débit respiratoire maximum des habitants des hautes altitudes », *C. R. de la Soc. de biol.*, 27 juill. 1922, t. 87, p. 639.

L'air exhalé contient encore des substances accidentelles. C'est ainsi que l'acide sulfhydrique, introduit dans l'organisme chez un animal, s'élimine en grande partie par l'air expiré, comme en témoigne un papier humide imprégné de sous-acétate de plomb qui noircit au contact de cet air.

Il peut s'y trouver aussi des substances plus ou moins volatiles, telles que l'alcool, l'acétone chez les acétonémiques, diabétiques ou autres, l'éther et le chloroforme, certaines huiles essentielles (eucalyptol, goménol), l'essence d'ail provenant de l'ail et de la moultarde.

L'air expiré renferme encore peut-être d'autres corps volatils, toxiques, formés dans l'organisme. Brown-Séguard et d'Arsonval, ayant recueilli de l'air expiré et l'ayant fait inspirer à des animaux neufs, après l'avoir débarrassé de son acide carbonique, ont vu se produire des accidents chez ces derniers (1).

Le poumon est donc une voie d'absorption et d'élimination pour un certain nombre de corps volatils. J'ai cherché à mesurer la valeur de l'élimination respiratoire des corps accidentels, avec Léopold Lévi (2), en employant l'éther introduit sous la peau, pur ou mélangé à l'huile d'olive. Son élimination se poursuit plusieurs heures après l'ingestion

ou l'injection d'une faible dose (1 ou $\frac{1}{2}$ centimètre cube). L'air expiré

étant recueilli dans des ballons de caoutchouc au moyen d'un masque muni d'une canule à double soupape, on le fait barboter dans le réactif chromo-sulfurique qui prend une teinte verte en présence de doses minimales d'alcool ou d'éther. La comparaison avec des teintures étalons permet de connaître la quantité d'éther qui a passé dans le réactif et, au moyen d'un compteur à gaz, on connaît la quantité d'air qui a barboté, de sorte qu'on a tous les éléments du calcul. Il résulte de nos recherches sur des cardiaques et divers dyspnéiques de cause pulmonaire et pleurale, que ce n'est pas la gravité des lésions du poumon qui modifie surtout l'exhalation de l'éther, sans doute parce que celui-ci, grâce à sa très grande volatilité, traverse les membranes malades à peu près comme les membranes saines. Les variations viennent principalement des conditions mécaniques de la respiration qui retentissent sur le débit : c'est ce qui se produit dans l'emphysème, la pleurésie. Il y a là le principe d'une méthode d'exploration nouvelle, *épreuve d'élimination pulmonaire*, qui consiste à chercher la valeur de la fonction respiratoire en tant qu'émonctoire.

1. Les expériences plus récentes de FARMACHIDIS (de Gênes) (*Policlinico*, mars 1913, p. 116) sur la recherche dans l'air expiré d'un poison spécial, l'*anthropotozine*, laissent encore cette question en suspens.

2. Ch. ACHARD et Léopold LÉVI, « Recherches cliniques sur l'élimination de l'éther par les poumons ». *Arch. de méd. expériment.*, mai 1902, p. 327.

V. Cordier (de Lyon) (1) a repris cette étude en employant l'acétone diluée à $\frac{1}{5}$ et en recherchant avec une solution iodo-iodurée l'iodoforme qui se précipite. J'ai fait depuis, avec Hamburger, quelques recherches au moyen de ce procédé, sans en tirer non plus des résultats très significatifs.

2. — Les gaz du sang.

Si l'oxygène surtout et l'acide carbonique ne se trouvent qu'en faible proportion dissous dans le plasma, ils existent en proportion plus considérable dans le sang complet et en combinaison.

A. — **Oxygène.** — L'oxygène du sang artériel, pour une tension de 90 millimètres, s'y trouve dissous dans le plasma dans la proportion de $0\text{cm}^3,18$ pour 100 centimètres cubes et combiné dans celle de $19\text{cm}^3,95$.

L'oxygène, en effet, est contenu en réserve dans l'hémoglobine des globules rouges (2). Ceux-ci peuvent être considérés comme des réservoirs et des accumulateurs d'oxygène. La mise en liberté de l'oxygène de l'hémoglobine est activée par un ferment, la catalase ou hémase, dont l'action peut être inhibée par l'acide cyanhydrique. A mesure que le plasma sanguin s'appauvrit en oxygène dans les tissus, la réserve d'oxygène des globules se déverse dans ce plasma ; elle se reconstitue dans les poumons par l'oxygénation du sang.

C'est par l'intermédiaire de l'oxygène dissous dans le plasma que les globules se chargent de l'oxygène entré dans le poumon, et c'est aussi par l'intermédiaire du plasma que l'oxygène venu du poumon et des globules parvient aux tissus.

Plus la tension de l'oxygène dépasse dans le plasma celle qu'il a dans les tissus, plus rapide est l'apport d'oxygène à ces tissus ; aussi la tension de l'oxygène indique-t-elle la valeur de la fourniture d'oxygène aux tissus. Le taux de l'oxygène dans le sang (ou sa concentration) mesure seulement la réserve d'oxygène contenue dans le sang et susceptible de se dissoudre suivant les besoins dans le plasma.

On désigne sous le nom de **capacité respiratoire du sang** le volume d'oxygène que peuvent fixer 100 centimètres cubes de sang lorsqu'on les sature jusqu'à refus par agitation à l'air.

La proportion relative d'oxygène dissous dans le plasma et d'oxygène combiné dans les globules varie suivant la tension de l'oxygène dans l'air. Voici les résultats obtenus avec du sang de cheval à 38° (Krogh) :

1. V. CORDIER, « Note sur les éliminations pulmonaires provoquées », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 15 oct. 1920, p. 1236.

2. L'hémoglobine sera étudiée dans la partie de cet ouvrage consacrée au Fer (III^e partie, 6^e division).

PROPORTIONS D'OXYGÈNE DISSOUS ET COMBINÉ SUIVANT LES TENSIONS
POUR 100 CENTIMÈTRES CUBES DE SANG.

Tension d'O ² —	O ² dissous dans le plasma	O ² combiné dans les globules	Taux de l'oxyhémoglobine dans l'ensemble de la matière colorante
10 mm.....	0 cm ³ ,020	6,0	30 0/0
20	0 ,041	12,9	64,7
30	0 ,061	16,3	81,6
40	0 ,081	18,1	90,4
50	0 ,101	19,1	95,4
60	0 ,121	19,5	97,6
70	0 ,141	19,8	98,8
80	0 ,162	19,9	99,5
90	0 ,182	19,95	99,8
150	0 ,303	20,0	100

L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est telle que 100 grammes en peuvent absorber 140 centimètres cubes en combinaison lâche. Grâce à elle, 100 grammes de sang humain saturé dans les pounions

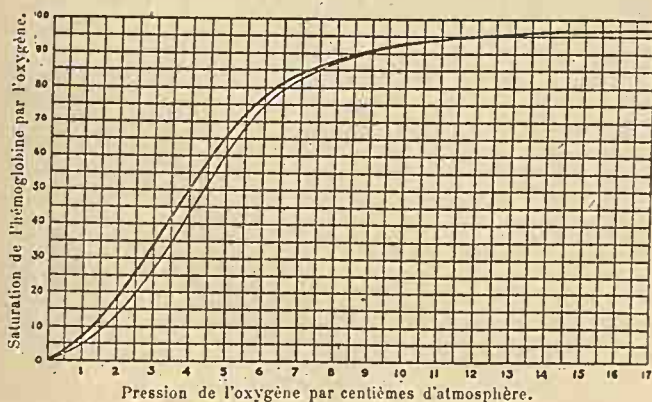


FIG. 2. — Courbes de dissociation de l'oxyhémoglobine.

La ligne épaisse indique la dissociation de l'oxyhémoglobine dans le sang en présence d'une pression de 40 millimètres de CO²; la ligne fine, la dissociation de l'oxyhémoglobine dans le sang à l'intérieur du corps (HALDANE).

peuvent dégager 18 centimètres cubes d'oxygène, alors que l'eau saturée au même taux n'en dégagerait que 0 cm³,3.

La façon dont se fait la dissociation de l'oxyhémoglobine selon la pression de l'oxygène a été découverte par Bohr (de Copenhague) qui en a établi la courbe.

En l'absence d'acide carbonique, l'oxygène se dégage moins facilement. L'excès d'acide carbonique favorise la dissociation, de sorte que le dégagement d'acide carbonique dans les capillaires du corps facilite l'apport d'oxygène aux tissus.

Barcroft a trouvé que les sels inorganiques des globules rouges ont une influence sur la dissociation : les acides activent le dégagement, les alcalis le diminuent.

B. — Acide carbonique. — L'acide carbonique se trouve aussi à plusieurs états dans le sang. Sa répartition, d'après Bohr, serait la suivante :

Pour	}	Plasma 27 cm ³	1,5 dissous.
100 cm ³ de sang			}
	12 en combinaison avec albumines ou alcalis d'aluminates alcalins.		
	0,6 dissous.		
	13,4 en combinaison avec l'hémoglobine.		
41 cm ³ de CO ² .			

Henderson a calculé d'une façon plus précise qu'il y a dans le sang 8,2 0/0 d'acide carbonique libre et 91,8 à l'état de sel.

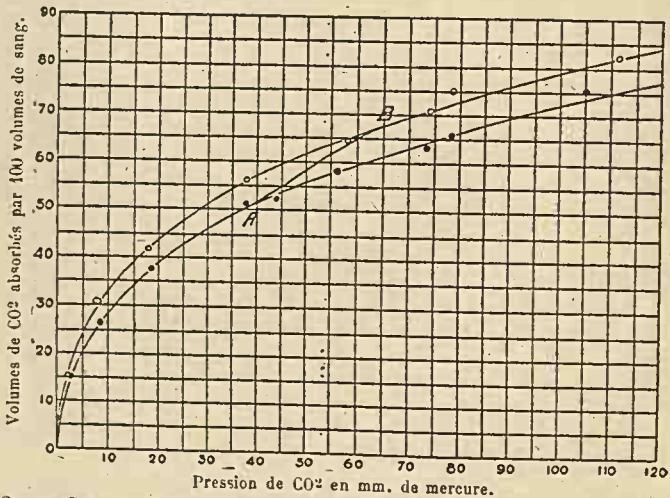


FIG. 3. — Courbes d'absorption de l'acide carbonique par le sang.

La courbe inférieure indique l'absorption de CO² par le sang en présence d'air et de CO²; la courbe supérieure, l'absorption de CO² en présence d'hydrogène et de CO². La ligne AB représente l'absorption de CO² dans l'organisme (HALDANE, CHRISTIANSEN et DOUGLAS). A pression égale de CO², le sang réduit absorbe plus de CO² que le sang oxygéné. La dissociation de CO² augmente quand l'hémoglobine passe dans les tissus où elle se réduit (ligne AB).

Suivant les variations de tension de l'acide carbonique, le bicarbonate de soude du plasma se dissocie en carbonate et acide carbonique, ou de l'acide carbonique reconstitue le bicarbonate :



PROPORTIONS DE CO² COMBINÉ SUIVANT LES TENSIONS

Tension de CO ²	CO ² combiné p. 100 ^{cm³} de sang
0 ^{mm} ,6	7 ^{cm³} ,1
5 ,1	19 ,5
10 ,6	27
28 ,3	38 ,1
54 ,3	46 ,7

Dans les hématies, la partie de l'hémoglobine qui fixe l'oxygène ne subit pas l'influence de l'acide carbonique et, si l'oxygène est en proportion suffisante, le sang reste rutilant malgré un excès d'acide carbonique, comme l'a montré Paul Bert.

Dans l'hémoglobine, l'acide carbonique est fixé par la copule protéique pour les tensions moyennes et par l'alcali enlevé à ce pigment pour les tensions élevées. Les 15 grammes d'hémoglobine contenus dans 100 centimètres cubes peuvent fixer 8 centimètres cubes d'acide carbonique. En outre, les globules de ce sang fixent encore 0^{cm³},6 en dissolution et 5^{cm³},4 sur d'autres substances que le pigment hémoglobique.

De 100 volumes de sang artériel se dégagent dans le vide 50 volumes d'acide carbonique; le sang veineux n'en contient que 4 volumes de plus.

Haldane, Douglas et Christiansen (1) ont montré que le sang prend beaucoup plus d'acide carbonique, à une pression donnée, quand l'oxyhémoglobine est dissociée que quand elle reste à l'état d'oxyhémoglobine. Ainsi l'oxyhémoglobine agit comme si elle était une substance plus acide que l'hémoglobine dissociée ou réduite. La relation qui existe entre la pression de l'acide carbonique et son absorption par le sang dans le corps vivant fait que, quand le sang veineux s'oxygène dans les poumons, brusquement la pression de l'acide carbonique s'élève. L'oxygénation du sang aide à chasser l'acide carbonique.

L'entrée de l'acide carbonique en combinaison dans le sang paraît avoir l'avantage d'empêcher qu'il n'y atteigne une tension forte et nuisible. C'est ainsi que les 40 ou 50 centimètres cubes d'acide carbonique contenus dans 100 centimètres cubes de sang n'atteignent qu'une tension de 30 à 40 millimètres de mercure.

3. — Mécanisme des échanges pulmonaires.

On admettait généralement que les échanges gazeux pulmonaires se font exclusivement en vertu de phénomènes physiques et par simple osmose entre l'air alvéolaire et les gaz dissous dans le plasma sanguin qui ne représentent qu'une faible partie des gaz contenus virtuellement dans le sang complet, en combinaisons.

1. CHRISTIANSEN, DOUGLAS et HALDANE, « The absorption and dissociation of CO² by human blood », *Journ. of physiol.*, 1914, vol. 48, p. 244.

Puis, certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une action chimique : l'acide carbonique serait déplacé par un corps sécrété dans le poumon et qui aurait une fonction acide (L. Garnier) : l'acide pneumique. L'existence de ce corps n'est pas démontrée.

On a fait encore intervenir des phénomènes vitaux, c'est-à-dire en réalité des phénomènes physico-chimiques plus complexes que la simple osmose. Les travaux de Chr. Bohr et V. Henriques assimilaient les échanges gazeux pulmonaires à des phénomènes de sécrétion.

Bohr a fait remarquer que, dans toutes les recherches antérieures, on avait surtout fait état de la moyenne des résultats trouvés dans plusieurs expériences, et que c'est une mauvaise méthode, car cette moyenne ne répond à aucune expérience en particulier. Les résultats, d'une expérience à l'autre, étant très discordants, voire même contradictoires, il eût fallu tenir compte seulement des mesures faites au même moment dans l'air et le sang chez le même animal.

En étudiant les pressions des gaz au moyen de l'aérotomètre, Bohr avait trouvé la tension de l'oxygène plus forte dans le sang artériel que dans l'air pulmonaire, c'est-à-dire l'inverse de ce que nous avons indiqué plus haut. Il admit donc qu'il se fait, au passage à travers l'épithélium pulmonaire, une concentration de l'oxygène (1). Cette concentration pourrait être rapprochée de celle dont est capable la muqueuse digestive pour les substances dissoutes dans le contenu de l'intestin. De même Bohr avait constaté que parfois la tension de l'acide carbonique était plus forte dans l'air alvéolaire que dans le sang : il y aurait donc aussi concentration comme dans une sécrétion.

D'ailleurs, de tels phénomènes de concentration, des gaz ne sont pas inconnus en physique : certaines substances, comme le palladium, absorbent et concentrent les gaz. On peut donc concevoir ces phénomènes qualifiés de vitaux comme de simples phénomènes physiques.

Mais depuis, Aug. et Marie Krogh (2), avec leur *microtomètre*, qui permet une détermination rapide et correcte de la tension des gaz du sang artériel, ont constaté que les échanges gazeux dans le poumon se

1. La physiologie comparée fournit un exemple remarquable de cette sécrétion d'oxygène. La *vessie natale* des poissons contient de l'oxygène presque pur, comme l'a vu Biot. Or la pression de ce gaz dans l'eau de mer n'est que de $\frac{1}{5}$ d'atmosphère et moins encore dans le sang des poissons. Aux grandes profondeurs elle peut atteindre, dans la *vessie natale*, jusqu'à 100 atmosphères et plus. Moreau (1877) a reconnu que cette sécrétion d'oxygène se règle d'après les nécessités de l'hydrostatique et qu'elle est juste suffisante pour égaliser le poids spécifique de l'animal avec celui de l'eau ambiante, même si l'on accroche à l'animal soit un poids supplémentaire, soit un flotteur. Bohr a montré que cette sécrétion d'oxygène dépend du système nerveux et Dreser qu'elle est excitée par la pilocarpine.

Il est à remarquer que la *vessie natale* est tapissée par un épithélium columnaire dont l'origine embryonnaire est, comme celui du poumon, dans le canal alimentaire.

2. Aug. et Marie Krogh, *Skand. Arch. f. Physiol.*, 1910, Bd 23, p. 179.

font seulement par diffusion. Haldane et Douglas se sont aussi rangés à cette opinion.

Pour l'oxygène, les différences de tension suffisent à expliquer le passage de ce gaz dans le sang. Mais pour l'acide carbonique, les tensions étant sensiblement égales dans l'air alvéolaire et le sang veineux, il est vraisemblable qu'intervient une décomposition rapide de bicarbonate, probablement par l'action acide de l'oxyhémoglobine.

Les échanges gazeux qui se font dans les poumons sont donc surtout sous la dépendance de la *tension des gaz*.

Cette tension a été mesurée, pour l'acide carbonique et l'azote, dans les alvéoles et dans le sang au moyen de l'*aérolonomètre* de Pflüger et de L. Fredericq, dans des expériences déjà anciennes et qui prêtent quelque peu à la critique.

L'oxygène, dans les alvéoles, est sous une tension de 0,18 d'atmosphère et dans le sang veineux de 0,029 : aussi, en vertu de la loi de Dalton, le courant d'échange se fait-il de l'alvéole vers le sang veineux, et le sang artériel qui sort de la paroi alvéolaire mesure 0,13 d'atmosphère.

D'autre part, l'acide carbonique, dans l'alvéole, est sous une tension variable, mais qui est en moyenne de 0,026 d'atmosphère et, dans le sang veineux, sa tension atteint 0,054, de sorte que le courant s'établit du sang veineux vers l'alvéole.

Cet échange s'accomplit sur une surface fort vaste : on a calculé que le déplissement des alvéoles pulmonaires donnerait, suivant l'état de respiration moyenne et celui d'inspiration forcée, une nappe de 60 à 130 mètres carrés (Aeby).

TENSION DES GAZ DANS LES ÉCHANGES PULMONAIRES
(EN CENTIÈMES D'ATMOSPHÈRE)

	Air extérieur		Air alvéolaire		Sang veineux		Tissus
Oxygène	21	→	18	→	2,9	→	0
Acide carbonique	0	←	2,6	←	5,4	←	9

Calculée en millimètres de mercure, la pression de l'oxygène dans l'air alvéolaire est de 100 millimètres, correspondant à 13 centièmes d'atmosphère. La pression de l'acide carbonique dans cet air saturé d'humidité est de 47 millimètres et, calculé en air sec, de 39,9, soit environ 40 millimètres (Haldane) (1).

1. Pour calculer en millimètres de mercure les tensions exprimées en centièmes d'atmosphère, il convient de se rappeler que la pression atmosphérique étant de 760 millimètres, la tension de 18 centièmes d'atmosphère pour l'oxygène dans l'air alvéolaire à l'expiration sera en millimètres de mercure de $\frac{760 \times 18}{100} = 136^{\text{mm}},8$.

On ne tient pas compte dans ce calcul de la vapeur d'eau. Si l'on défalque de la pression atmosphérique la tension maxima de la vapeur d'eau à la température du corps (l'air expiré étant saturé de vapeur d'eau), soit 50 millimètres, le calcul donne $\frac{(760 - 50) \times 18}{100} = 127^{\text{mm}},8$.

Le calcul de la proportion pour 100 centimètres cubes de la concentration des gaz dans l'air et dans le sang donne les taux suivants :

	Oxygène	Ac. carbonique
Air inspiré	20,8	0,03 p. 100 cm ³
Air expiré	16	4,4 —
Sang artériel périphérique...	22	39 —
Sang veineux périphérique...	10	46 —

On voit que, dans les différents milieux, il existe des différences assez importantes de tension et de concentration des gaz.

L'air alvéolaire peut être recueilli, comme l'ont montré Haldane et Priestley, en prélevant l'air expiré à la fin d'une expiration forcée. Il contient notablement plus d'acide carbonique que l'air expiré. Son taux, d'après Haldane, y a pour valeur moyenne, 5,4 0/0, avec quelques différences suivant le sexe et l'âge (1) :

Homme adulte	5,51 0/0
Femme adulte	5,10 —
Garçon	5,21 —
Petite fille	4,94 —

Calculé en air sec, le taux de l'acide carbonique dans l'air alvéolaire est de 5,6.

Tableau donnant en air sec, à la pression de 760 millimètres et à 0°, 100 volumes d'air saturé d'humidité à différentes pressions et températures (HALDANE).

Températures	Pressions								
	10°	92,77	93,39	94,04	94,66	95,30	95,93	96,57	97,21
11°	92,36	92,98	93,63	94,25	94,89	95,52	96,16	96,79	97,42
12°	91,95	92,55	93,18	93,80	94,44	95,07	95,70	96,33	96,96
13°	91,54	92,17	92,80	93,41	94,05	94,68	95,31	95,94	96,57
14°	91,13	91,76	92,38	93,00	93,62	94,26	94,88	95,51	96,13
15°	90,71	91,34	91,96	92,57	93,20	93,82	94,44	95,08	95,70
16°	90,29	90,92	91,54	92,15	92,78	93,40	94,01	94,64	95,26
17°	89,87	90,50	91,11	91,72	92,35	92,97	93,58	94,21	94,83
18°	89,45	90,08	90,68	91,30	91,92	92,54	93,15	93,77	94,39
19°	89,02	89,64	90,25	90,86	91,48	92,09	92,71	93,32	93,94
20°	88,59	89,21	89,81	90,41	91,04	91,65	92,26	92,88	93,50
21°	88,18	88,86	89,40	90,01	90,62	91,23	91,84	92,45	93,07
22°	87,71	88,32	88,90	89,53	90,14	90,75	91,36	91,97	92,60
23°	87,26	87,87	88,47	89,08	89,69	90,29	90,90	91,51	92,13
24°	86,61	87,43	88,01	88,62	89,23	89,83	90,44	91,04	91,65
25°	86,35	86,96	87,57	88,17	88,79	89,38	89,98	90,57	91,17

1. Miss FITZGERALD et HALDANE, « The normal alveolar carbonic acid pressure in man », *Journ. of physiol.*, 1905, vol. 32, p. 486.

Pour calculer en air sec, à la pression de 760 millimètres et à la température de 0°, les résultats obtenus par l'analyse des gaz de la respiration, on utilise avec avantage le tableau de Haldane (p. 32).

4. — Valeur des échanges respiratoires.

Les quantités d'oxygène consommé et d'acide carbonique exhalé par rapport à l'unité de poids et à l'unité de temps, c'est-à-dire par kilogramme et par heure, constituent les **coefficients respiratoires** en oxygène et en acide carbonique. Ces coefficients mesurent l'intensité des échanges gazeux dans les poumons.

Cette intensité des échanges respiratoires renseigne sur l'intensité des combustions internes. Chez un sujet à jeun depuis douze heures, au repos, le matin au lit, et à une température de + 16°C., les échanges respiratoires sont au minimum et correspondent à ce qu'on appelle la dépense de fond, équivalant au minimum nécessaire pour l'entretien de la vie normale. Nous retrouverons plus loin cette donnée de la dépense de fond, sous le nom de métabolisme basal, et nous verrons les applications qu'on en a faites à la pathologie.

Chez l'homme adulte, le coefficient respiratoire en oxygène est évalué à 0^l,300 ; le coefficient en acide carbonique à 0^l,250. Dans les conditions de la dépense de fond, c'est-à-dire au repos et à jeun, le coefficient en oxygène descend à 0^l,218 et le coefficient en acide carbonique à 0^l,187.

Mais l'appareil respiratoire n'est pas pour les gaz de la respiration un simple lieu de passage. Il intervient aussi dans les échanges gazeux. Aussi, lorsqu'il est le siège de troubles, il peut arriver que moins d'oxygène pénètre dans les poumons et que, corrélativement, moins d'acide carbonique soit exhalé. J'ai étudié avec Léon Binet ces modifications chez les sujets atteints plus ou moins gravement par les gaz de combat.

Nous avons déterminé surtout dans ces recherches le coefficient en acide carbonique, le plus facile à mesurer. Chez l'homme normal, nous avons trouvé une élimination de 0^l,17 à 0^l,18 de CO² par kilogramme et par heure, soit, en poids, 0^{gr},34 à 0^{gr},36 de CO².

C. — Échanges respiratoires dans les tissus.

1. — Mécanisme de la respiration des tissus.

Les *tissus* consomment de l'oxygène et produisent de l'acide carbonique. Ils abaissent donc dans le milieu ambiant la tension de l'oxygène et élèvent celle de l'acide carbonique : ce qui détermine le double courant d'entrée de l'oxygène et de sortie de l'acide carbonique.

Dans la *lympe* collectée, puisée dans le canal thoracique, on ne

trouve l'oxygène qu'à l'état de traces et l'acide carbonique qu'à la tension de 3,6 0/0 d'atmosphère, inférieure à celle qu'on trouve dans le sang veineux. Ce résultat paraît contraire à l'idée d'un passage d'acide carbonique de la lymphe dans le sang des capillaires. Mais il est probable que dans son trajet à travers les ganglions, la lymphe s'appauvrit en acide carbonique par échange avec le sang artériel, de sorte que dans les gros vaisseaux lymphatiques, l'acide carbonique n'a plus la tension qu'il possédait dans la lymphe des tissus.

D'ailleurs, dans les liquides organiques, qui sont vraisemblablement en équilibre de tension avec les milieux intercellulaires, on trouve de l'acide carbonique à des tensions plus élevées : 7,7 à 11,3 0/0 d'atmosphère dans l'*urine* ; 6,7 dans la *bile* ; 6,6 dans le *liquide d'hydrocèle*. Ce sont là des tensions supérieures à celle du sang veineux (5,4).

La teneur en oxygène est de 1 dans l'urine, 0,2 dans la bile, 0,10 dans le lait, à peu près nulle dans le liquide d'hydrocèle et la lymphe : valeurs toutes inférieures à la tension de l'oxygène dans le sang artériel (2,9).

On peut se demander si certains ferments n'interviennent pas, tels que la catalase du sang qui active le dégagement de l'oxygène de l'oxyhémoglobine au contact des tissus, dégagement qui, sans cette action, serait peut-être insuffisant en raison de la rapidité du cours du sang et de la faible durée du contact entre le sang des capillaires et les tissus (Lambling). Mais les expériences de E. von Czylharz et O. von Furth ne sont pas favorables à cette explication.

La manière dont l'oxygène est utilisé dans l'organisme est évidemment complexe, car l'union du carbone et de l'oxygène, par exemple, n'est pas immédiate et, en même temps, se forme de la vapeur d'eau qui est éliminée par le poumon. Il existe donc vraisemblablement une série de corps intermédiaires dont nous ne connaissons guère que les termes ultimes.

Cette utilisation de l'oxygène dans les tissus a semblé à certains auteurs se faire d'une façon indirecte, par l'intermédiaire de ferments, les *oxydases*.

L'existence de ces ferments a été démontrée par de nombreux auteurs et notamment par Jaquet (de Bâle). Des extraits de tissus dépourvus d'éléments vivants sont capables de donner lieu à des phénomènes d'oxydation *in vitro*.

Les *oxydases* ont les caractères généraux des diastases. Leurs effets sont disproportionnés à leur masse ; leur activité croît avec la température, elle a son optimum à + 45° C. et est détruite à + 100° C. Les *oxydases* sont solubles dans l'eau et précipitées par l'alcool. Elles peuvent être fixées sur certains précipités. Elles ne dialysent pas.

On en connaît de deux sortes :

1° Les *oxydases vraies* (la laccase, par exemple) qui permettent une

fixation directe, rapide et immédiate de l'oxygène et qui sont très répandues dans le règne végétal ;

2^o Les *oxydases indirectes*, qui ne donnent d'oxydation qu'en présence d'eau oxygénée ou peroxyde d'hydrogène (*peroxydases* de Linnossier) et sans emprunter cet oxygène à l'air (anaéroxydases de Bourquelot). Elles se trouvent dans l'organisme humain.

Certains corps favorisent l'action des oxydases : tels sont le fer, le manganèse, le calcium. Le manganèse agit surtout pour la laccase. Le fer paraît être le plus actif de ces corps adjuvants, et l'on s'est même demandé si ce n'était pas à la présence du fer dans sa molécule que l'hémoglobine devait son pouvoir d'oxydation.

On peut déceler les oxydases non seulement dans les tissus morts mais aussi dans les cellules vivantes.

Certaines réactions des oxydases *in vitro* peuvent être appliquées à l'étude histologique des tissus et un certain nombre de travaux ont permis de préciser la localisation de ces oxydases dans les tissus. On emploie notamment le réactif de Röhmann et Spitzer, composé de naphтол α dissous par le carbonate de soude et combiné à la paraphénylènediamine : en présence d'oxydases, *in vitro*, il prend une coloration violette. On peut aussi employer avec avantage la benzidine oxygénée de Graham. Quand on fait agir ces réactifs sur des leucocytes ou sur des coupes d'organes, ils se fixent sur certaines parties des cellules qu'ils colorent en bleu. Des grains ainsi colorables se trouvent toujours dans les polynucléaires neutrophiles et dans les éosinophiles, mais non dans les mononucléaires. Ces grains bleus sont les mêmes que les granulations neutrophiles des polynucléaires auxquelles il est ainsi possible d'attribuer une fonction physiologique (1).

Bien que le fait ait été contesté par quelques auteurs, il semble bien établi que la réaction des oxydases appartienne aux granulations neutrophiles ou granulations ϵ des polynucléaires, d'après les travaux plus récents de G.-S. Graham, Maud Menten, N. Fiessinger et P. Mathieu (2).

Le sérum sanguin pur, exempt d'hémoglobine dissoute, est dépourvu d'oxydases d'après les recherches de Brocq-Rousseau et Roussel (3).

Les oxydases s'observent aussi dans les tissus, mais certains réactifs fixateurs, tels que le sublimé, les détruisent. Après fixation au formol

1. N. FIESSINGER et M^{lle} R. RUDOWSKA, « La réaction microchimique des oxydases dans les tissus humains », *Arch. de méd. expériment.*, sept. 1912.

2. O.-S. GRAHAM, « The oxidizing ferment of the myelocyte series of cells and its demonstration by an alphanaphтол-pyronin method », *J. of med. Res.*, nov. 1916, vol. 35, p. 231 ; — Maud L. MENTEN, « A study of the oxidase reaction with α -naphтол and paraphénylènediamine », *Ibid.*, sept. 1919, vol. 40, p. 433 ; — N. FIESSINGER et Pierre MATHIEU, « La réaction des oxydases des leucocytes de l'homme », *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, 1922, p. 50.

3. BROCCQ-ROUSSEAU et G. ROUSSEL, « Existe-t-il des diastases oxydantes dans le sérum? », *C. R. de la Soc. de biol.*, 13 déc. 1924, t. 91, p. 1300.

qui ne les altère qu'à la longue, et sur des coupes faites par congélation, les leucocytes granuleux présentent les réactions oxydasiques dans les ganglions lymphatiques, la rate, la moelle osseuse. Le protoplasma des cellules thyroïdiennes, hépatiques, des cellules séreuses des glandes salivaires les montrent aussi. Mais on n'a trouvé dans les tissus que des oxydases directes.

Comme l'a fait remarquer Marcel Prenant (1), la présence d'oxydases dans les cellules n'implique pas forcément qu'elles jouent un rôle important dans les oxydations organiques, qui sont probablement synthétiques et se font sans dégagement d'acide carbonique. D'ailleurs les noyaux cellulaires, dans lesquels on a trouvé des peroxydases, n'en contiennent pas tous.

On ne connaît aucune oxydase animale qui attaque une albumine, une graisse, un hydrate de carbone.

Mais l'étude des oxydases est intéressante à d'autres égards.

Marinesco (2) attribue aux oxydases un rôle dans la thermogenèse, d'après ses recherches histologiques sur les «oxydasophores» ou cellules qui sécrètent les oxydases. Il estime qu'il y a une relation entre l'abondance des oxydases et la température du corps chez les homéothermes et les poikilothermes et que, dans la fièvre, interviennent aussi les oxydases.

L'utilisation de l'oxygène se fait à peu près partout dans l'organisme. Le sang lui-même en est le siège, comme on peut s'en assurer *in vitro*. Ces échanges sont dus à l'activité des cellules qu'il renferme, de sorte que la respiration du sang est une respiration cellulaire.

Les poumons, que Lavoisier considérait comme le siège des combustions respiratoires, n'y prennent qu'une part restreinte et variable de 0 à 60 0/0 des combustions totales, d'après Bohr et Henriques.

Il se produit toutefois, dans le sang, pendant la traversée des poumons, des phénomènes d'oxydation. La lipodièrese pulmonaire, établie par les expériences de Roger et Léon Binet, en est un exemple. La cholestérololyse, la lécithinolyse pulmonaire sont aussi dues à des oxydations.

La spectroscopie du sang peut servir à démontrer et mesurer même l'activité de la réduction de l'oxyhémoglobine. Henocque (3) a imaginé un appareil simple, l'hémaloscope, qui consiste en une petite cuve permettant, au moyen d'une lame de verre amovible, d'examiner le sang sous des épaisseurs variables et de mesurer le taux de l'oxyhémoglobine. On peut aussi mesurer ce taux par l'examen direct des tissus vi-

1. MARCEL PRENANT, « Sur les ferments oxydants nucléaires et cytoplasmiques et sur leur importance physiologique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 oct. 1922, t. 87, p. 972.

2. G. MARINESCO, « Recherches sur le rôle des ferments oxydants dans le mécanisme de la thermogenèse et de la fièvre », *Presse médic.*, 17 févr. 1923, p. 153.

3. HÉNOCQUE, *Spectroscopie biologique. Spectroscopie du sang*, 1 vol. de la collection Léauté.

vants, au doigt, à l'aide du spectroscope avec un verre bleu interposé, ce qui permet de voir dans le jaune la raie noire de l'oxyhémoglobine ; avec un jeu de verres jaunes plus ou moins teintés, on arrive à éteindre cette raie. Le taux d'oxyhémoglobine ainsi obtenu, *in vitro* et *in vivo*, on peut, sur le vivant, en interrompant la circulation sanguine d'un doigt par une constriction, voir disparaître la raie de l'oxyhémoglobine en un temps qui varie de 1/2 à 1 minute 1/2. Le rapport de ces deux valeurs
$$\frac{\text{taux de l'oxyhémoglobine}}{\text{vitesse de réduction}} = 1 \text{ à } 8$$
 donnerait des résultats comparables à ceux du métabolisme basal (¹).

Bien que le plasma ne renferme qu'une petite quantité d'oxygène disponible pour les besoins des tissus, la concentration de l'oxygène s'y maintient fixe grâce à des phénomènes de régulation. L'énorme surface de diffusion que représentent les globules rouges permet le renouvellement facile et rapide de l'oxygène dissous aux dépens de la réserve globulaire. Mais le pouvoir de répondre aux besoins des tissus dépend non de la quantité d'oxygène dissous mais de sa tension, qui mesure elle-même sa concentration dans le plasma. Or, lorsque la tension de l'oxygène diminue du fait de combustions actives, l'acide carbonique acquiert du même fait une tension plus forte et la dissociation de l'oxyhémoglobine devient plus facile (Bohr, Hasselbach, Krogh). La présence d'acide lactique engendré par le travail musculaire produit le même effet (G.-C. Mathison). On sait aussi que l'addition à une solution d'oxyhémoglobine de divers sels (chlorures de sodium et de calcium, bicarbonate de soude, phosphate monosodique) peut renforcer la tension de l'oxygène (J. Barcroft). Il en est de même de l'élévation de la température. L'augmentation de la vitesse du débit sanguin peut, d'autre part, diminuer la chute de tension de l'oxygène, la perte de ce gaz portant alors sur un volume plus grand de sang dans l'unité de temps.

Outre les oxydases, les tissus renferment d'autres ferments dont l'action est inverse : ce sont les ferments réducteurs ou réductases.

Une preuve un peu grossière, mais facile à mettre en évidence, en est donnée par l'action des tissus sur le bleu de méthylène, comme l'a montré Ehrlich : si l'on injecte de ce bleu dans le sang d'un animal, il se décolore par réduction, passant à l'état de leuco-dérivé ou chromogène incolore, mais il reprend sa couleur par l'action de l'oxygène. Les poumons, le foie, les muscles, incolores lorsqu'on ouvre l'animal, bleuissent à l'air.

Les microbes décolorent de même le bleu de méthylène et il suffit alors d'agiter la culture avec de l'air, pour faire reparaitre la couleur

1. A.-C. GUILLAUME, « Méthode spectroscopique d'estimation du métabolisme fondamental », *Journ. méd. français*, juin 1923, p. 262.

bleue. Il en est de même des cellules vivantes des animaux : les leucocytes, les globulins réduisent le bleu.

Ainsi les globules blancs polynucléaires renferment à la fois des oxydases et des réductases. C'est un fait qui paraît général. Abelous et Aloy (1), faisant agir de l'extrait de foie sur l'aldéhyde salicylique, constatent qu'il produit par hydrolyse son dédoublement en saligénine et acide salicylique ; mais en répétant l'expérience en présence de bleu de méthylène qui fournit un accepteur capable de fixer l'hydrogène élaboré par le ferment, ils trouvent que l'acide salicylique formé est beaucoup plus abondant, parce que l'aldéhyde ne s'est trouvée qu'en présence d'oxygène : le produit de la réaction a donc été une oxydation. Ainsi les cellules prennent l'oxygène là où elles le trouvent, en libérant de l'hydrogène, aux dépens de l'eau de constitution et, dans les leucocytes, on observe tous les degrés entre les oxydases directes et indirectes et les catalases.

Le rouge neutre a été employé par P. Carnot, R. Glénard et M^{lle} Gruzewska (2) pour indiquer la réaction ionique des tissus. Comme Stieglitz l'avait observé pour le rein, ils ont trouvé que le produit de sécrétion et les cellules sécrétantes ont une réaction inverse : le suc gastrique est rouge et la paroi de l'estomac jaune ; le suc pancréatique est incolore et la glande rouge vif. Le foie est jaune, les glandes salivaires roses, les surrénales ont leur substance corticale jaune et leur médullaire rose, les ganglions lymphatiques sont roses, les muscles aussi ; dans les centres nerveux la substance grise devient rose et la substance blanche incolore ; dans le sang, les globules sont rouges et la sérum incolore.

Enfin les recherches de Moureu et Defraisse sur les substances anti-oxygène les conduisent à penser que dans l'organisme certains corps tels que l'hydroquinone, le pyrogallol, peuvent intervenir dans les processus réducteurs.

2. — Quotient respiratoire.

La valeur des combustions qui se produisent dans l'organisme se mesure par l'étude du **quotient respiratoire** de Pflüger, ou rapport en volume de l'acide carbonique exhalé à l'oxygène absorbé :

$$Q. R. = \frac{CO_2}{O_2} = 0,90.$$

1. J.-E. ABELOUS et J. ALOY, « Oxydases et oxydridases. Oxydation et hydrolyse », *C. R. de la Soc. de biol.*, 16 juill. 1921, t. 84, p. 331.

2. P. CARNOT, R. GLÉNARD et M^{lle} GRUZEWSKA, « Les colorations vitales au rouge neutre comme indices de la concentration ionique des organes vivants », *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 mars 1925, t. 92, p. 865.

Il varie d'abord suivant la qualité de la combustion (1) :

Un gramme d'hydrates de carbone consomme (glycose).	1 ^{er} ,067	d'oxygène	
— de graisse	—	(amidon)...	1,186
— de protéique	—	2,887
Quotient respiratoire des hydrates de carbone.....	1		1,674
— — des graisses.....			0,709
— — des protéiques.....			0,809

Combustion respiratoire d'après MAGNUS LEVY.

	a	b	c	$\frac{a}{b}$	$\frac{a}{c}$	$\frac{c}{b}$	Q. R.
	Chaleur produite par la combustion de 1 gr.	O ² consommé par gramme d'aliment brûlé	CO ² produit par gr. d'aliment brûlé	Chaleur produite par litre d'O consommé	Chaleur produite par litre de CO ² exhalé		
Protéiques.....	4 ^{cal} ,442	0 ^l ,966	0 ^l ,781	4 ^{cal} ,600	5 ^{cal} ,683		0,809
Graisses.....	9,461	2,019	1,427	4,686	6,629		0,707
Amidon.....	4,182	0,828	0,828	5,047	5,047	1	1

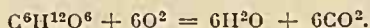
Mais il varie suivant de nombreuses conditions physiologiques. Il monte sous l'action du froid, sauf chez les hibernants dont le froid abaisse, au contraire, le quotient. La lumière et notamment les rayons jaunes, d'après les expériences de Moleschott sur la grenouille, l'élèvent.

Plus élevé chez l'adulte, il atteint son maximum vers 32 ans. Il est aussi plus haut chez l'homme que chez la femme. Il diminue pendant le sommeil et s'élève pendant la digestion, surtout après l'absorption d'hydrates de carbone qui accroît la quantité d'acide carbonique produit, beaucoup plus que celle d'oxygène absorbé, de sorte que le quotient se rapproche de l'unité. Les graisses et les albuminoïdes de l'alimentation ne produisent pas le même effet et peuvent même abaisser le quotient, l'oxygène étant employé à la combustion d'autres corps.

Le quotient respiratoire est encore élevé par la suractivité des or-

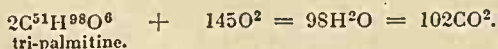
1. Si tout l'oxygène absorbé est employé à transformer en CO² une quantité équivalente de C, le quotient respiratoire Q. R. = 1.

Dans les hydrates de carbone, H et O sont en même proportion que dans la molécule H²O :



et leur combustion élève le quotient à l'unité.

Dans la combustion de la graisse et de l'albumine, une portion de l'oxygène absorbé est employée à brûler l'H des tissus en se transformant en H²O et autres produits :



D'où : Q. R. = $\frac{102}{145} = 0,70.$

ganes, notamment par l'exercice musculaire. Même sur le muscle isolé, la contraction, comme l'a montré Cl. Bernard, accroît le quotient.

Le poids, la surface, la déperdition de chaleur de l'animal ont une influence sur ce quotient. On sait que la production de chaleur est proportionnelle au poids de tissu vivant et la déperdition de chaleur à la surface du corps : aussi le quotient est-il moins élevé chez les grands

animaux, parce qu'ils perdent relativement moins de chaleur que les petits.

Dans la fièvre, l'exhalation carbonique augmente, mais les recherches ont donné des résultats de sens contraires. A. Robin et M. Binet ont noté une diminution légère dans la fièvre typhoïde régulière, plus grande dans les cas mortels ; à la convalescence, il y aurait augmentation de l'oxygène fixé et de l'acide carbonique exhalé.

Dans la tuberculose les résultats sont très variables et ne permettent pas de formuler de règles précises.

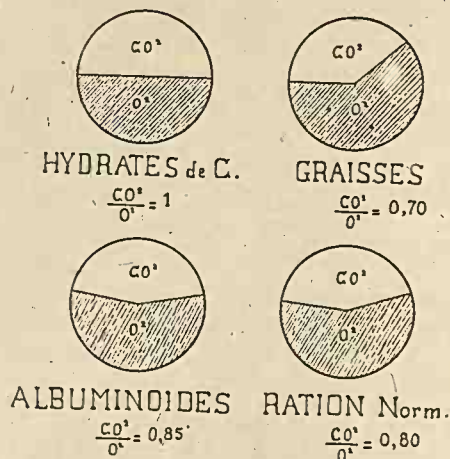


FIG. 4. — Variations du quotient respiratoire suivant l'alimentation.

Il faut remarquer, pour la détermination du quotient respiratoire, que dans l'air expiré la somme de l'oxygène et de l'acide carbonique est généralement inférieure en volume à l'oxygène de l'air inspiré. Une partie de l'oxygène inspiré ne reparaît donc pas dans l'air expiré, ni sous forme d'oxygène, ni sous forme d'acide carbonique, parce qu'elle a servi dans l'organisme à d'autres combustions dont les produits ne s'éliminent pas par les poumons, notamment aux combustions des protéiques.

Comme, de ce fait, l'air expiré est inférieur en volume à l'air inspiré dans le même temps, il est nécessaire, pour calculer le quotient respiratoire, de rapporter le taux de l'oxygène à celui de l'azote, dont le volume reste le même dans l'air inspiré et dans l'air expiré pendant le même temps. La formule sera :

$$\text{Oxygène utilisé en 1 h.} = \text{Air exp. en 1 h.} \times \frac{O \text{ insp.} \times \frac{Az. \text{ exp.}}{Az \text{ insp.}} - O \text{ exp.}}{100}$$

Une table dressée par Haldane indique le quotient respiratoire réel quand on connaît le quotient respiratoire apparent, c'est-à-dire calculé

simplement avec le volume de gaz carbonique expiré et le volume d'oxygène consommé dans le même temps :

Q. R. apparent	Q. R. réel	Q. R. apparent	Q. R. réel
1,00	0,990	0,84	0,806
0,99	0,987	0,83	0,794
0,98	0,974	0,82	0,783
0,97	0,962	0,81	0,773
0,96	0,949	0,80	0,760
0,95	0,937	0,79	0,747
0,94	0,924	0,78	0,734
0,93	0,911	0,77	0,723
0,92	0,900	0,76	0,714
0,91	0,888	0,75	0,703
0,90	0,876	0,74	0,692
0,89	0,864	0,73	0,681
0,88	0,851	0,72	0,670
0,87	0,841	0,71	0,658
0,86	0,828	0,70	0,648
0,85	0,816	0,60	0,543

3. — Dépense de fond. — Métabolisme basal.

La mesure des échanges respiratoires permet de connaître et de distinguer deux catégories de dépenses d'énergie que fait l'organisme vivant. La **dépense de fond**, ainsi appelée par Magnus Levy et que les auteurs américains désignent sous le nom de *métabolisme basal*, est le minimum nécessaire pour les besoins de la vie, la consommation inélectable, la dépense du service physiologique, selon l'expression de Lefèvre. Les **dépenses de fonctionnement** constituent tout le surplus de dépenses qu'entraîne l'activité de l'organisme.

La dépense de fond (1) s'évalue par la quantité de chaleur que produit dans l'unité de temps et par mètre carré de sa surface corporelle un sujet au repos complet, à jeun, à une température extérieure de + 16° C. Elle est constante chez le même sujet, varie peu suivant les sujets normaux, peu suivant le sexe, davantage selon l'âge.

La température extérieure la modifie. Déjà Lavoisier et Séguin avaient reconnu que le froid augmente la consommation d'oxygène. Le minimum, déterminé par Rubner, correspond à la température de + 16° C., fort différente de celle du corps. C'est à ce degré que les pertes de chaleur sont égales à la production de chaleur (L. et M. Lapicque). La défense de l'organisme contre le froid se fait par une surac-

1. Voir les deux importants rapports de E.-F. TERROINE, « Le métabolisme de base » et de Edg. ZUNZ, « Le métabolisme de base en pathologie » à la Réunion plénière de la Soc. de biol. et de ses filiales, 5 juin 1924.

tivité de certains organes, peut-être du foie selon J. Lefèvre et Magne, mais surtout des muscles dont le tonus augmente et dont les contractions, soit volontaires, soit involontaires comme dans le frisson, produisent de la chaleur (Ch. Richet). Quant à la dépense de calories qui se fait au delà de ce minimum, pour des températures supérieures à $+ 16^{\circ}\text{C.}$, elle résulte de la mise en jeu des appareils de réfrigération : sécrétion sudorale, polypnée thermique de Ch. Richet (1).

Les dépenses de fonctionnement apparaissent surtout sous l'influence de l'alimentation et du travail musculaire. L'introduction de substances alibiles dans l'organisme accroît la dépense de calories, moins par le travail digestif que par l'action de ces substances dans l'organisme.

C'est le corps thyroïde et spécialement la *thyroxine* qu'il renferme, qui règle le métabolisme basal, la production de chaleur et les oxydations directes. Ce corps, qui est l'acide triodo-trioxypropionique, voisin du tryptophane, paraît agir par stimulation directe (2).

D'autres influences encore, notamment certaines sécrétions internes, paraissent exercer une action indirecte sur le métabolisme basal. Il est probable aussi qu'il est en rapport avec la production de la créatine (3).

Dans la grossesse, surtout pendant les derniers mois, le métabolisme basal augmente, tant en ce qui concerne les calories totales en 24 heures que les calories par unité de poids, et il diminue graduellement après

1. Les conditions nécessaires pour une évaluation rigoureuse du métabolisme basal sont : une longue période préalable de ration alimentaire quantitativement suffisante, mais surtout hydrocarbonée avec la quantité de protéiques strictement nécessaire pour couvrir le minimum d'azote ; un repos digestif de douze heures ; un repos musculaire complet ; une température de neutralité réalisée, d'après J. Lefèvre, par le bain à $+ 36^{\circ}\text{C.}$; l'inhalation d'un air saturé de vapeur d'eau à 36° .

En général, en ce qui concerne la température extérieure, on se contente de couvrir le sujet de vêtements suffisants pour qu'il n'éprouve ni froid ni chaleur. DELCOURT-BERNARD et André MAYER (« Les échanges respiratoires de l'homme pendant un refroidissement léger de courte durée », *C. R. de la Soc. de biol.*, 9 mai 1925, t. 92, p. 1297) ont constaté que chaque sujet a une susceptibilité thermogénétique propre, une réaction à un refroidissement de 2° ou 3° qui est une caractéristique individuelle, et que les uns augmentent et les autres non la consommation d'oxygène dans ces conditions.

De plus, selon DELCOURT-BERNARD et André MAYER (« La position de repos chez l'homme », *C. R. de la Soc. de biol.*, 7 févr. 1925, t. 92, p. 334), la position de repos est individuelle et non toujours le décubitus dorsal, de sorte que le minimum de dépense est obtenu souvent dans des positions latérales et fléchies, correspondant à l'attitude habituelle dans le sommeil.

2. E.-C. KENDALL, « Isolation of the iodine compound which occurs in the thyroid », *Journ. of biolog. chem.*, 1919, vol. 39, p. 125 ; — E.-C. KENDALL et A.-E. OSTERBERG, « The chemical identification of thyroxin », *Ibid.*, 1919, vol. 40, p. 265 ; — J. AUB, E.-M. BRIGHT et J. URIDIL, « Studies upon the mechanism of the increased metabolism in hyperthyroidism », *Amer. journ. of physiol.*, 1922, vol. 41, p. 299.

3. W. PALMER, J.-H. MEANS et J.-H. GAMBLE, « Basal metabolism and creatinine elimination », *Journ. of biolog. Chem.*, 1914, vol. 19, p. 239.

l'accouchement pendant 3 semaines (1). Ce fait est à rapprocher de l'accroissement de la ventilation pulmonaire (p. 46).

Il existe un rapport entre le métabolisme de base d'une part, et, d'autre part, le débit du sang dans les organes, le rythme respiratoire qui dépend du débit de l'air dans les poumons, et le rythme du cœur qui dépend du débit du sang dans les tissus.

Jandell Henderson et Al. Prince (2) ont étudié sous le nom de **pulsation d'oxygène** (oxygen pulse) la quantité d'oxygène consommée par l'ensemble de l'organisme pour une ondée sanguine chassée par une systole cardiaque. Sa valeur se calcule par le rapport :

$$\frac{\text{oxygène consommé en 1 minute}}{\text{pouls à la minute}}$$

Pendant un exercice léger, la consommation d'oxygène croît parallèlement à l'accélération du pouls, tant que celui-ci ne dépasse pas 90 à la minute. Pendant un exercice intense, la consommation d'oxygène croît plus vite que le pouls ; mais au-dessus de 140 pulsations cardiaques, l'accroissement a lieu moins rapidement.

Au repos, la valeur de la pulsation d'oxygène est de 2^{cm}3,5 ; par l'exercice, elle atteint au maximum 16 à 17 centimètres cubes.

1. Magnus LÉVY, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1895, p. 650 ; — K.-A. HASSELBACH, « Ein Beitrag zur Respirationsphysiologie der Gravidität » *Skand. Arch. f. Physiol.*, 1912, Bd 26, p. 1 ; — J.-L. BAER, « Basal metabolism in pregnancy and puerperium », *Amer. Journ. of Obstetr. and Gynecol.*, sept. 1921, p. 249 ; — How.-F. ROOT et Hester K. ROOR, « The basal metabolism during pregnancy and puerperium », *Arch. of int. med.*, 15 sept. 1923, vol. 32, p. 411.

2. J. HENDERSON et Al. PRINCE, *Americ. journ. of physiol.*, 1914, vol. 25, n° 1.

CHAPITRE II

PATHOLOGIE

A l'état pathologique, les échanges gazeux peuvent être modifiés de bien des façons.

La circulation des gaz dans les voies aériennes peut être gênée; la ventilation pulmonaire peut ainsi servir à mettre en évidence certains troubles de la fonction respiratoire.

Les altérations du milieu respiratoire, portant sur la proportion relative des gaz normaux, sur leur tension, sur la pression barométrique de l'air, sur la présence de gaz délétères, déterminent une série de désordres dans l'organisme.

La mesure des échanges gazeux peut renseigner sur certaines altérations de l'appareil respiratoire ainsi que sur certains troubles de la nutrition. Elle permet aussi de faire certains calculs de calorimétrie indirecte et d'apprécier le métabolisme basal qui a fait le sujet de nombreux travaux depuis quelques années. Elle se prête à certaines épreuves qui renseignent sur la combustion du glucose et décèlent l'insuffisance glycolytique.

Enfin, en dehors de l'appareil respiratoire, les gaz qui se trouvent naturellement ou accidentellement en divers points de l'organisme peuvent aussi produire des effets qui intéressent la pathologie.

I

TROUBLES DES MOUVEMENTS DE L'AIR DANS LES VOIES RESPIRATOIRES

A. — Troubles de la capacité vitale.

Dans l'*emphysème pulmonaire*, la capacité vitale est nettement diminuée. Le malade souffle aisément les 500 à 1.000 premiers centimètres

cubes, mais doit faire un violent effort pour atteindre 1.500 à 2.000. S'il y a, de plus, rigidité du thorax, la capacité vitale est très réduite et peut ne pas dépasser 1 litre.

Dans la *tuberculose pulmonaire*, Hutchinson avait déjà signalé la diminution de la capacité vitale à 2^l,400 et même 1^l,360. Cette donnée a été confirmée depuis par de nombreux auteurs.

Le *pneumothorax* réduit notablement la capacité vitale. Lorsqu'on pratique, pour le traitement de la tuberculose et de quelques autres affections respiratoires, le pneumothorax artificiel, on voit cette capacité tomber plus ou moins vite, suivant la rapidité de la formation du pneumothorax, au cinquième ou au quart de sa valeur primitive ; puis elle se relève et peut même souvent revenir à la normale en quelques semaines ou quelques mois.

Chez les *cardiaques*, Peabody et Wentworth (1) ont étudié le rapport qui existe entre la dyspnée des malades et la diminution de la capacité vitale. Dans les lésions bien compensées, la capacité vitale atteint 90 0/0 de la normale ; dans les lésions mal compensées et dans l'asthénie, elle peut descendre à 40 0/0 de sa valeur normale.

Si l'on mesure à de courts intervalles la capacité respiratoire avec le spiromètre, on voit que, chez le sujet normal, les chiffres restent à peu près les mêmes ou vont en croissant, mais qu'il n'en est pas ainsi chez certains malades. Ce fait avait été noté par Rosenthal. Nous l'avons constaté avec Léon Binet chez les malades atteints par les gaz de combat (2) : la valeur de la capacité vitale, mesurée de trois en trois minutes, diminuait ; par exemple elle descendait de 2^l,550 à 2^l,500, 2^l,400, 2^l,125. Des faits semblables ont été rapportés chez l'enfant par M^{lle} Renée Sicard et chez l'adulte par Peabody et Sturgis (3).

B. — Troubles de la ventilation pulmonaire.

La gêne de la ventilation pulmonaire est due, dans la majorité des cas, à un *obstacle mécanique*. Celui-ci peut être accidentel et siéger sur les voies aériennes supérieures, comme dans les cas de strangulation, de suffocation, de submersion, soit sur les voies aériennes profondes, c'est-à-dire les poumons, comme en cas de compression du thorax dans un éboulement, une lutte. L'obstacle peut aussi venir d'une cause pathologique, comme en cas d'obstruction des alvéoles pulmonaires

1. F. PEABODY et J. WENTWORTH, « The vital capacity of the lungs and its relation to dyspnea », *The Arch. of int. Med.*, 15 sept. 1917, vol. 30, p. 443.

2. Cf. H. ROUSSELOT, « Les séquelles pulmonaires chez les intoxiqués par gaz de combat », Thèse de Paris, 1920, n° 195, pp. 57-58.

3. F.-W. PEABODY et C. STURGIS, « The effect of general weakness and fatigue on the vital capacity of the lungs », *The Arch. of int. med.*, nov. 1921, vol. 28, p. 501.

par un exsudat pneumonique ou hémorragique, de compression du poumon par un épanchement pleural ou une tumeur du médiastin.

Dans un autre groupe de faits, ce sont des *causes extrinsèques*, agissant sur la mécanique respiratoire, qui gênent le jeu des muscles inspireurs. La paralysie du diaphragme est alors le cas ordinaire. Elle relève de lésions des centres respiratoires dans diverses affections du névraxe, de névrites, de troubles toxiques déterminés par la toxine diphtérique, par le chloral, et dont l'effet peut aller jusqu'à la syncope respiratoire. La contracture des muscles inspireurs, telle que celle que produit la strychnine, peut de même les immobiliser et gêner la ventilation pulmonaire.

La ventilation pulmonaire s'accroît notablement pendant la *grossesse*. Delezenne avait signalé ce fait que nous avons étudié avec Léon Binet et G. Lange, en comparant la ventilation peu avant l'accouchement et peu après. C'est surtout près du terme de la grossesse que la ventilation s'élève; nous avons alors trouvé des différences de 10 à 56 litres par quinze minutes. Le retour à la normale paraît se faire très vite après l'accouchement; nous avons noté des chutes de 22 et 31 litres par quinze minutes déjà treize et sept heures après l'accouchement.

La *saignée* augmente l'intensité de la ventilation pulmonaire, comme l'avaient indiqué A. Robin et M. Binet, et comme nous l'avons vérifié avec Léon Binet et G. Lange.

Pendant la marche, la ventilation s'élève, mais, au repos, très vite elle revient à la normale, comme l'ont reconnu Jules Amar et J.-P. Langlois et Chailley-Bert. D'après ces derniers auteurs, le retour a lieu en cinq minutes après l'arrêt (1).

1. J. AMAR, « Organisation physiologique du travail. La courbe de la ventilation pulmonaire », *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1919, t. 168, p. 828; — J.-P. LANGLOIS, « Tapis roulant pour l'étude de la marche et du travail », *Ibid.*, 6 juin 1921; — P. CHAILLEY-BERT, *Étude sur la physiologie de la marche*, Thèse de Paris, 1921.

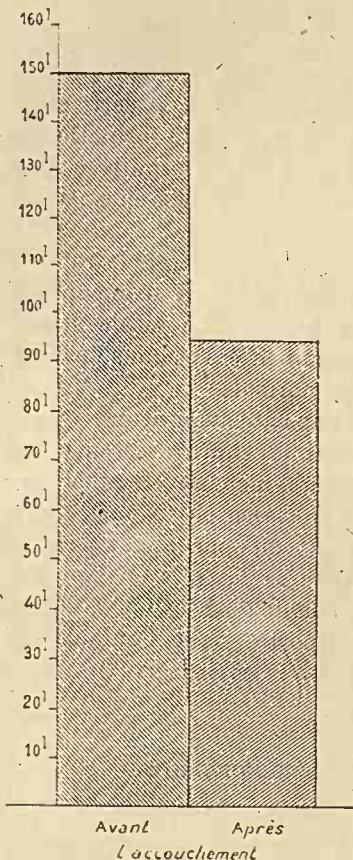


FIG. 5.— Valeur de la ventilation pulmonaire avant et après l'accouchement d'après la moyenne de nos observations (ACHARD et BINET).

Les recherches que nous avons faites avec Léon Binet et G. Lange (1) montrent qu'il n'en est pas toujours ainsi chez les malades. Après une

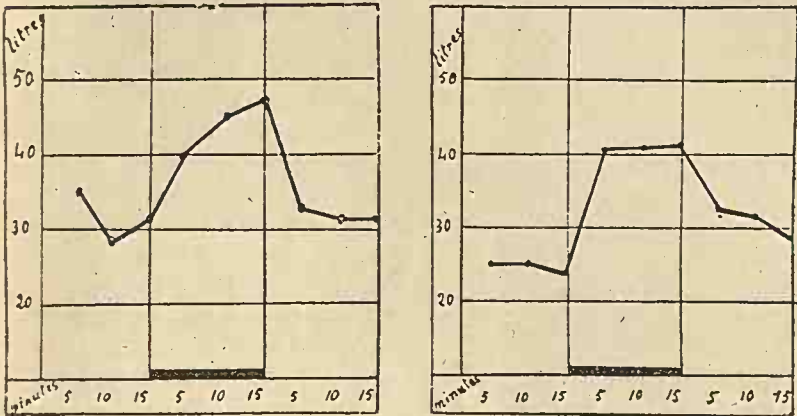


FIG. 6. — Tracé de la ventilation pulmonaire. Épreuve de la marche.

Le gros trait noir au bas du tracé correspond à la période de marche (15 minutes de durée). A gauche, sujet normal ; à droite maladie de Basedow avec tachycardie prononcée. On voit dans ce dernier cas que le retour de la ventilation à son taux initial se fait plus lentement qu'à l'état normal.

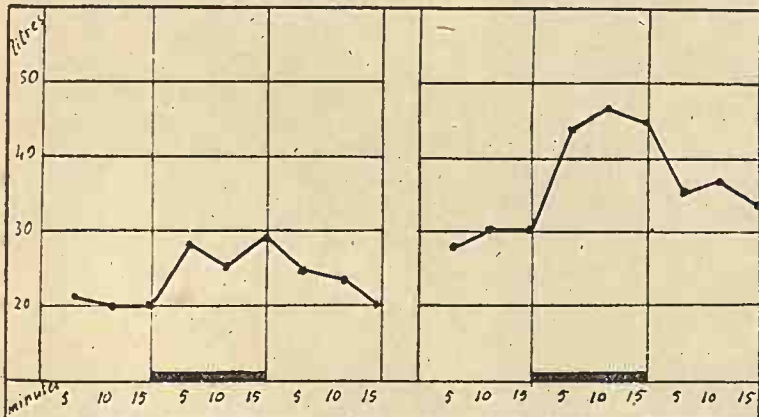


FIG. 7. — Ictère. Le tracé de gauche correspond à la maladie. Celui de droite à la convalescence.

1. Ch. ACHARD, Léon BINET et G. LANGE, « Modifications de la ventilation pulmonaire pendant et après la marche chez l'homme normal et chez le malade », Bull. de l'Acad. de méd., 10 janv. 1922, p. 42 ; — G. LANGE, Recherches sur la ventilation pulmonaire chez l'homme normal et chez le malade, Thèse de Paris, 1922.

épreuve de marche rythmée, durant quinze minutes, nous avons vu

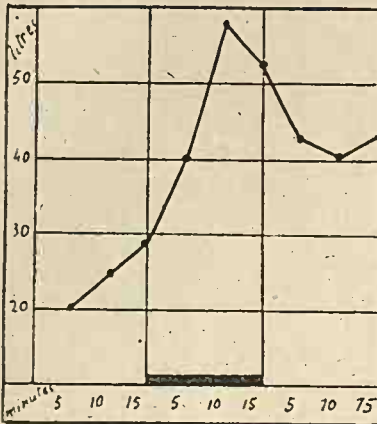


Fig. 8. — Ventilation pulmonaire. Épreuve de la marche dans un cas d'emphysème pulmonaire avec asystolie.

chez les *iclériques*, les *convalescents* de maladie grave, les *asthéniques*. Chez les *cardiaques*, si la lésion est compensée, le retour à la normale est régulier, mais si le désordre cardiaque n'est pas compensé, ce retour dépasse le délai de cinq minutes. Il en est de même dans la maladie de Basedow lorsque la tachycardie est très marquée. C'est encore ce qui s'observe dans l'*emphysème* et la *sclérose du poumon*. Quant aux *tuberculeux*, ils se comportent, suivant l'étendue et le degré des lésions, comme des sujets normaux ou comme des sujets dont la réadaptation est déficiente (1).

C. — Épreuve de l'apnée volontaire.

Un sujet normal peut suspendre sa respiration, après une expiration ordinaire, pendant une durée de 20 à 25 secondes. Ce *maximum d'apnée volontaire* varie à l'état morbide, comme l'a reconnu Sabrazès (2).

L'épreuve a été appliquée pendant la guerre par Martin Flack pour la sélection des pilotes d'aviation, mais en faisant faire une inspiration forcée avant la suspension des mouvements respiratoires. Il éliminait les sujets incapables d'une apnée de plus de 45 secondes (3).

En pratique, il importe de faire une éducation préalable du sujet pour

1. L'épreuve se fait en notant, chez le sujet debout et immobile pendant quinze minutes, la ventilation de cinq en cinq minutes avec le spiromètre. Puis, pendant quinze minutes, le sujet marche sur place (en marquant le pas) au rythme d'un métronome réglé à 72 à la minute, et l'on note toujours de cinq en cinq minutes la ventilation. Enfin, le sujet s'arrêtant au commandement après quinze minutes, on note encore de cinq en cinq minutes la ventilation. Il faut avoir soin d'habituer, la veille, le sujet à respirer dans le dispositif, constitué par un masque de Tissot relié au spiromètre.

2. J. SABRAZÈS, « La durée maxima de la pause apnéique volontaire », *Gaz. hebdom. des sc. méd. de Bordeaux*, 2 févr. 1902.

3. G. GUILLAIN, « Les examens médicaux et physiologiques du personnel navigant de l'aviation », *C. R. de la Soc. de biol.*, 14 juin 1919, p. 655.

qu'il résiste à l'expiration réflexe qui suit toute grande inspiration. Chez les sujets normaux, nous avons noté avec Léon Binet des durées d'apnée volontaire de 40 à 100 secondes, au repos, dans la position couchée. L'exercice musculaire préalable diminue cette durée. Les inhalations d'oxygène l'allongent. La compression oculaire ne la modifie pas (1).

Dans le *myxœdème*, le maximum d'apnée volontaire est augmenté. Inversement il est diminué dans le *basidowisme* (2).

Les *lésions pulmonaires* l'abaissent : 20 secondes environ dans la bronchite chronique, l'emphysème, les séquelles respiratoires des gaz de combat ; 14 secondes, chez des tuberculeux.

Dans les *cardiopathies* bien compensées, le résultat est à peu près normal (34 secondes), mais la durée est raccourcie dans l'asystolie (3).

Dans les *néphrites* avec hyperazotémie et hypertension, la durée est brève (4).

Dans les *ictères infectieux bénins*, il y a une légère abréviation (5).

Ces variations de l'apnée volontaire ne sont pas parallèles à celles de la capacité vitale.

Quand on enregistre la respiration, l'on voit que, aussitôt après l'apnée,



FIG. 9. — Tracé de la respiration dans l'épreuve du maximum d'apnée volontaire.

1. LÉON BINET et M. BOURGEOIS, « Exploration clinique de la fonction respiratoire. L'épreuve du maximum d'apnée volontaire », *Presse médic.*, 12 juin 1920, p. 381 ; — M. BOURGEOIS, *Épreuve du maximum d'apnée volontaire*, Thèse de Paris, 1920 ; — Ch. ACHARD et LÉON BINET, *Examen fonctionnel du poumon*, Paris, 1922.

2. P. SAINTON et E. SCHULMANN, *Ann. de méd.*, sept. 1922, p. 173.

3. J. CASTAIGNE et H. PAILLARD, *Les maladies des poumons et des bronches*, 2^e édit., p. 39.

4. C. TOMASELLI, *Malatt. del cuore e dei vasi*, 30 avril 1922.

5. G. GUILLAIN et GARCIN, « Physiologie pathologique respiratoire dans les ictères infectieux bénins », *C. R. de la Soc. de biol.*, 19 févr. 1921, t. 81, p. 351.

l'ampliation respiratoire est très augmentée, puis la respiration est ralentie et superficielle avant de reprendre son tracé normal. L'organisme réagit après l'apnée par une surventilation qui dépasse le but et nécessite une diminution avant le retour à la normale. De même la spirométrie montre que, chez un sujet ayant une ventilation de 41,500 en 30 secondes, celle-ci monte après l'apnée à 81,500, puis tombe à 31,500 avant de revenir à 41,500.

Périot et Moutte (1) ont trouvé que, quelle que soit la durée de l'apnée volontaire, le taux des gaz respiratoires à la fin de cette apnée est constant : 5,9 0/0 CO² et 13,5 O², de sorte que l'influx nerveux de la volonté semble neutralisé chimiquement par un taux critique de composition gazeuse du contenu alvéolaire.

II

ALTÉRATIONS DU MILIEU RESPIRATOIRE

A. — Variations barométriques de l'air atmosphérique.

Les différences de pression barométrique que l'homme subit à l'occasion des variations météorologiques sont trop faibles pour produire des effets bien définis sur l'organisme. Les malaises dont se plaignent certaines personnes qui paraissent fort sensibles aux changements de temps, peuvent dépendre de beaucoup d'autres conditions, telles que les différences de température, d'humidité de l'air, etc.

Il n'en est plus de même lorsque, en dehors des conditions naturelles, surviennent de grandes différences de pression barométrique.

Dans l'air comprimé, employé en grand pour certains travaux effectués sous l'eau, tels que construction de ponts, de tunnels, les ouvriers en cloches à plongeur et dans les caissons métalliques peuvent éprouver des troubles auriculaires dus à ce que l'égalité de pression ne s'établit pas assez vite entre l'air extérieur et celui de la trompe d'Eustache, si celle-ci est obstruée : il en peut résulter la rupture du tympan.

Mais les accidents principaux de l'air comprimé, qu'on appelle la **maladie des caissons**, se produisent à la sortie de l'air comprimé et sont dus à la décompression lorsque celle-ci a lieu trop vite. Ils résultent de ce que les gaz du sang, dans l'air comprimé, se trouvent à une tension plus forte que dans l'air à la pression normale, et qu'ils se dilatent brusquement si la décompression est rapide : ils forment alors des bulles qui obstruent les petits vaisseaux sous forme d'*embolies*

1. PÉRIOT et MOUTTE, « Les gaz respiratoires à la fin de l'apnée volontaire », *C. R. de la Soc. de biol.*, 26 mai 1925, t. 93, p. 116.

gazeuses, qu'on a pu constater au microscope dans les capillaires de la membrane interdigitale de la grenouille. C'est surtout dans les poumons et le cerveau que ces embolies se produisent, déterminant de la dyspnée, des hémorragies des centres nerveux qui entraînent des paraplégies, des taches purpuriques. Les gaz étant inégalement solubles dans le sang, c'est l'azote, le moins soluble et le plus lent à se résorber, qui forme surtout ces embolies gazeuses.

Lorsque la tension de l'oxygène est insuffisante, comme il arrive dans l'air atmosphérique à certaines altitudes, ou dans l'air vicié, des accidents surviennent qui peuvent entraîner la mort.

Bayliss (1) a montré qu'un organe peut souffrir du manque d'oxygène, alors même qu'il est traversé par un sang qui en contient, lorsque ce gaz passe sans être utilisé. Ce qui importe pour l'utilisation ce n'est pas seulement la quantité de l'oxygène fourni, mais surtout sa tension, qui ne doit pas être de beaucoup inférieure à celle qu'il a dans l'air et dans le sang artériel normal.

Expérimentalement, dans la cloche à vide, la mort survient quand la pression atmosphérique descend au-dessous de 18 centimètres de mercure ou quand le taux de l'oxygène est tombé à 30/0 de sa tension normale. Dans ces conditions, la dissociation de l'oxyhémoglobine se fait plus facilement, l'oxygène qu'elle renfermait passe du sang dans les alvéoles et l'organisme est privé d'oxygène. Aussi peut-on maintenir la vie même sous une pression atmosphérique encore plus réduite, jusqu'à 13 centimètres de mercure, à la condition d'introduire sous la cloche d'expérience de l'oxygène. Dans cet air enrichi en oxygène, on peut même abaisser la pression jusqu'à 8 centimètres sans déterminer d'accidents graves. Par contre si, au lieu d'oxygène, on introduit de l'azote, c'est-à-dire un gaz inerte, la mort survient dès que la pression tombe seulement à 27 centimètres.

La régulation respiratoire de l'apport d'oxygène ne s'en produit pas moins. A l'état normal, il y a toujours assez d'oxygène dans l'air alvéolaire pour saturer l'hémoglobine du sang, même si le pourcentage baisse de 20,9 à 14 ou 15, abaissement qui suffit à produire l'extinction des flammes. Dans ces conditions, grâce aux réserves d'acide carbonique dans le sang et la lymphe, le pourcentage de l'acide carbonique alvéolaire n'est pas troublé, même à 7 ou 8. Mais au-dessus la respiration s'accroît, la pression de l'acide carbonique tombe dans les alvéoles et le cyanose apparaît. Ainsi, en réponse à la diminution de pression de l'oxygène dans les alvéoles, la tension de l'acide carbonique diminue. La régulation se fait, mais pour un niveau plus bas.

Barcroft a constaté, au pic de Ténériffe, qu'il ne se produit pas de changement dans la réaction alcaline du sang. La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine se modifie si on l'établit pour une atmosphère

1. W.-M. BAYLISS, *Principles of general physiology*, 1918.

contenant de l'acide carbonique à la valeur normale de 40 millimètres de pression ; mais elle est parfaitement normale si l'on tient compte de la diminution de pression de l'acide carbonique qui existe en fait. Par des mesures électrométriques, Hasselbach et Lindhard ont aussi noté une réaction normale dans le sang artériel après adaptation à une dépression barométrique avec une tension d'acide carbonique notablement diminuée dans les alvéoles.

Le mal des montagnes s'observe chez les ascensionnistes qui s'élèvent à de grandes hauteurs, dans une atmosphère raréfiée. Il survient aux altitudes de 3.500 à 4.000 mètres, alors que la pression atmosphérique est de 45 à 50 centimètres. Toutefois, la hauteur à laquelle il apparaît est très variable et il dépend pour une grande part des sujets et surtout de leur état de fatigue (1).

Dans les ascensions en ballon, où la fatigue n'intervient pas, les accidents sont du même ordre, mais n'apparaissent en moyenne qu'à 6.000 mètres.

Le mal des montagnes débute par un malaise respiratoire, de l'anxiété précordiale, de la dyspnée d'effort, des nausées, une fatigue extrême et de la tachycardie. Puis la céphalée apparaît, avec une impuissance musculaire générale, et une tendance invincible au sommeil, des vomissements et des vertiges, de la cyanose, parfois des épistaxis, et même le collapsus peut se produire.

Le mal des aéronautes se caractérise d'abord, vers 5.000 mètres, par des respirations plus amples et un peu plus fréquentes, avec un pouls rapide (130 à 150), souvent des palpitations et des bourdonnements d'oreille. Au delà de 6.000 mètres la cyanose apparaît avec état syncopal et à 8.000 mètres souvent des hémorragies. Dans l'ascension célèbre de Wolverhampton (1862), le météorologiste Glaisher se sentit paralysé des jambes, puis des bras, perdit la vue et l'ouïe, puis devint inconscient ; son compagnon Coxwell eut encore la force de saisir avec ses dents la corde de la soupape de descente et Glaisher reprit alors connaissance : le ballon avait sans doute atteint une hauteur de près de 10.000 mètres. Dans une autre ascension célèbre, celle du Zénith, à Paris, les aéronautes Tissandier, Sivel et Crocé-Spinelli, dont le premier seul survécut, avaient emporté, sur le conseil de Paul Bert, des sacs d'oxygène, mais, pris de paralysie avant d'avoir senti le danger, ils n'eurent pas la force de s'en servir : le ballon était monté à 8.500 mètres où la pression barométrique est à 263 millimètres.

Le mal des altitudes a été rapporté d'abord exclusivement au manque d'oxygène (anoxémie), par Jourdanet (1861) et Paul Bert (1878). Cette théorie de l'anoxhémie fut reprise ensuite par Gordon Dou-

1. Personnellement j'ai ressenti le mal des montagnes à la faible altitude de 1.426 mètres, au ballon de Guebwiller, mais étant dans un état de grande fatigue par un jour de chaleur excessive, tandis qu'au Pelvoux, à la hauteur de près de 4.000 mètres, je n'ai rien éprouvé.

glas, J.-S. Haldane, Yandell Henderson et E.-C. Schneider, à la suite de leur expédition au Pike's Peak dans le Colorado.

Mais Mosso (de Turin) (1) opposa une autre théorie, dite de l'acapnie, à celle de l'anoxhémie, et invoqua l'insuffisance de l'acide carbonique dans le sang, par suite de la raréfaction de l'air. Ce serait surtout le défaut de cet excitant du centre respiratoire qui produirait les accidents. A l'appui, Agazzotti a fait voir que, dans une atmosphère à une dépression barométrique de 122 millimètres de mercure, correspondant à une altitude de 14.000 mètres, la tolérance pouvait se maintenir si cette atmosphère contenait 7 à 12 0/0 d'acide carbonique. D'après Ettore Levi (2), la tolérance se maintient dix minutes avec 40 0/0 d'acide carbonique, mais l'optimum est de 20 0/0. Ce même auteur a constaté que dans la respiration de Cheyne-Stokes, l'oxygène prolonge la période d'apnée, tandis que le mélange d'oxygène et d'acide carbonique la supprime. De ce fait on peut rapprocher la production de la respiration périodique par l'hyperpnée artificielle, observée par Douglas et Haldane. De même Yandell Henderson a vu le déficit trop grand d'acide carbonique dans le sang, à la suite d'une ventilation artificielle excessive, provoquer la défaillance cardiaque et des accidents comparables à ceux du shock chirurgical.

Cette théorie de l'acapnie, outre son intérêt théorique, a encore un intérêt pratique, puisqu'elle tend à substituer comme traitement les inhalations d'un mélange d'oxygène et d'acide carbonique à celles d'oxygène pur recommandées par la théorie de l'anoxhémie.

Guillemard et Moog, ayant constaté l'oligurie et l'augmentation de l'azotémie, suivies d'une décharge critique, ont invoqué une *aulo-irritoxicalion* analogue à l'urémie. Bayeux a constaté l'augmentation de la toxicité urinaire et Ferry, se soumettant à des expériences de dépression pneumatique équivalente à une attitude de 7.800 mètres, a observé l'oligurie avec uraturie et phosphaturie (3).

D'autre part, on a remarqué que le passage rapide à de grandes altitudes provoque des troubles circulatoires (4): ralentissement du cours

1. A. Mosso, *Arch. ital. de biol.*, 1903, pp. 19, 387, 402; 1904, pp. 357 et 384; 1905, pp. 23, 81, 209, 341, 355 et 467; *Fisiologia dell'uomo sulle Alpi*, Milan, 1909.

2. Ettore LEVI, « Studiî sull'azione fisiopatologica dell'anidride carbonica e sull'applicazioni terapeutiche di ossigeno ed anidride carbonica », *Riv. crit. di Clin. med.*, 1910, n° 30 et 31; « The clinical use of carbon dioxide with oxygen », *Journ. of the Americ. medic. Associat.*, 1912, vol. 58, p. 773.

3. H. GUILLEMARD et R. MOOG, « Influence des hautes altitudes sur la nutrition générale », *C. R. de l'Acad. des sc.*, 20 nov. 1905, t. 141, p. 843; « Variations des échanges nutritifs sous l'influence du travail musculaire développé au cours des ascensions », *Ibid.*, 9 juill. 1906, t. 143, p. 133. — R. BAYEUX, « Toxicité urinaire » *Ibid.*, 15 déc. 1919, t. 149. — R. MOOG, « La dépression barométrique fait apparaître l'azotémie. Pathogénie du mal des montagnes », *C. R. de la Soc. de biol.*, 13 juill. 1912, t. 73, p. 131.

4. P. LIEBESNY, *Schweiz. med. Wochenschr.*, 6 avril 1922, Bd 52, n° 14; — E. LUESCHER, *Ibid.*, 21 mai 1923, Bd 53, n° 21; — P. HEGER, *Congr. de physiol.*, juill. 1920.

du sang visible à l'examen capillaroscopique (Liebesny), tachycardie (Luscher).

Heger (1892) avait invoqué dans la pathogénie du mal de montagnes les effets mécaniques de la dépression barométrique sur les organes et en particulier la dilatation du cœur droit, constatée par les tracés de matité cardiaque et par les tracés électro-cardiographiques. Il admettait une dilatation mécanique des vaisseaux pulmonaires avec stase et défaillance cardiaque secondaire.

En étudiant le débit respiratoire maximum par la méthode de Pech (1), Piéry et Michel ont trouvé qu'elle diminue à l'altitude quand l'adaptation n'est pas encore faite, et ses variations, selon Beyne, sont surtout accusées chez les sujets sensibles au mal des montagnes. Cette gêne de la circulation et de la respiration sont imputables, d'après les expériences de Bayeux (2), aux lésions de l'épithélium des alvéoles pulmonaires dont la dépression barométrique provoque la tuméfaction : il en résulte des obstructions d'alvéoles et une compression des capillaires péri-alvéolaires, qui retentissent sur la petite circulation et sur le cœur droit. On est ainsi conduit à une *théorie mécanique* du mal des montagnes (3).

On peut encore accessoirement tenir compte de l'effet de la dépression barométrique sur les gaz du tube digestif qui, en se dilatant, refoulent le diaphragme et gênent la respiration (Colin d'Alfort, Paul Bert).

Les troubles qu'on observe chez les *aviateurs* ne dépendent que pour une part de la raréfaction de l'air. Ils en est aussi qui sont dus à des influences nerveuses.

Si l'organisme supporte mal les effets de l'altitude quand il s'y trouve exposé brusquement, il peut toutefois, dans une certaine mesure, s'y adapter. Cette adaptation est réalisée par les êtres qui vivent sur les hauts plateaux, notamment dans les Andes.

Viault (1892) a démontré, au Pérou, l'existence d'une *polyglobulie*(4) compensatrice qui se produit très promptement à partir d'une certaine altitude, de sorte que son sang, à 4.400 mètres, s'était enrichi de 2 mil-

1. PIÉRY et MICHEL, « Le débit respiratoire dans les ascensions en montagne et en avion », *Lyon médic.*, 25 juill. 1922, p. 637; — F. MICHEL, *Le débit respiratoire dans les ascensions en avion et en montagne*, Thèse de Lyon, 1921-22, n° 66; — R. BAYEUX, « La respiration maximum aux très hautes altitudes », *C. R. de l'Acad. des sc.*, 10 avril 1922, t. 174, p. 1037; — J. BEYNE, « Quelques recherches sur la relation qui unit le débit respiratoire maximum et la pression atmosphérique », *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, 1923, t. 22, p. 30.

2. R. BAYEUX, « Modifications structurales du poumon sous l'influence des grandes décompressions barométriques. » *C. R. de l'Acad. des sc.*, 2 juin 1925, t. 180, p. 1701.

3. LÉON BINET, « Observations physiologiques sur le mal des montagnes », *Presse médic.*, 19 août 1925, p. 1109.

4. Nous préférons le terme *polyglobulie* à celui d'*hyperglobulie*, souvent employé pour désigner ce phénomène, mais qui prête à confusion, car il s'applique aussi à l'augmentation du diamètre des globules rouges.

lions de globules rouges par millimètre cube : cette polyglobulie ne peut que faciliter la fixation d'une plus grande quantité d'oxygène sur l'hémoglobine, pour compenser la dissociation plus facile de l'oxyhémoglobine. Cette polyglobulie atteint son maximum en quelques jours et disparaît par le retour à la plaine.

Ce phénomène a donné lieu à de nombreuses discussions. Grawitz a pensé que la polyglobulie est seulement apparente et due à une concentration du sang. Pour Ambard et Beaujard, Amrand - Delille, A. Mayer, Lopicque, elle n'existerait que dans les vaisseaux périphériques et non dans la circulation centrale. D'après Guillemard et Moog, il y aurait, dans une première phase, polyglobulie seulement périphérique, puis dans une seconde polyglobulie générale. Le taux de l'hémoglobine s'élève en même temps que le nombre des globules et l'on a vu apparaître des hématies nucléées, de sorte qu'on peut admettre une réaction hématopoïétique. Ce n'est pas seulement, d'ailleurs, la

proportion d'hémoglobine, mais aussi sa quantité totale dans le sang qui s'élève comme l'ont vu Lorrain Smith et Haldane : après une diminution du volume total du sang qui concentre les globules rouges et l'hémoglobine, ce volume augmente après quelques jours et dépasse la normale ; il contient alors plus de globules et d'hémoglobine.

On voit ainsi que la proportion de l'oxygène dans l'air intervient dans la régulation du volume du sang, et dans celles de la quantité totale et de la concentration de l'hémoglobine.

D'après Haldane, trois éléments jouent un rôle dans l'adaptation aux altitudes : l'accroissement de la respiration diminue la chute de pression de l'oxygène dans les alvéoles pulmonaires ; l'accroissement du pourcentage d'hémoglobine diminue la pression de l'oxygène dans les capillaires du corps ; l'accroissement d'activité de l'épithélium pulmonaire qui absorbe davantage l'oxygène accroît la tension de l'oxygène dans le sang artériel bien au-dessus de sa pression dans l'air alvéolaire.

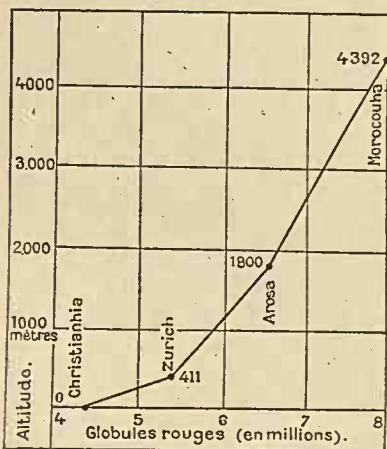


FIG. 10. — Polyglobulie des altitudes.

B. — Viciations de l'air respiré.

1. — Gaz délétères.

La viciation de l'air par des gaz délétères détermine ce qu'on appelle des *asphyxies toxiques*. Mais le mécanisme des accidents est très différent suivant les gaz considérés.

L'une des plus importantes et des plus étudiées parmi ces asphyxies toxiques est l'intoxication par l'oxyde de carbone.

Ce gaz se forme surtout par la combustion incomplète du charbon, notamment dans des appareils de chauffage à combustion lente, tels que poêles mobiles. Il cause aussi la plupart des accidents d'asphyxie observés dans les grands incendies. Il se dégage des fours à chaux. La déflagration des poudres de guerre en produit d'importantes quantités (60 0/0 des gaz dégagés par la mélinite). L'explosion du grisou dans les mines en met en liberté des quantités suffisantes pour produire des accidents chez les mineurs qui ont échappé aux effets de brûlure.

L'une des sources les plus abondantes de l'oxyde de carbone dans les villes est le gaz d'éclairage : le gaz pauvre ou gaz à l'eau en renferme 10 0/0 (1).

D'après N. Gréhan, un chien succombe en vingt minutes dans une atmosphère qui renferme seulement 1 0/0 d'oxyde de carbone.

Les accidents produits par l'oxyde de carbone sont dus surtout à ce que ce gaz se fixe très facilement sur l'hémoglobine en formant avec elle un composé relativement stable, de sorte que cette carboxyhémoglobine empêche l'oxygène de se fixer sur l'hémoglobine. Il en résulte que le sang renferme insuffisamment d'oxygène et que l'organisme devient anoxhémique.

C'est ce qui fait que le sang veineux, dans l'intoxication oxycarbonée, est rutilant et que les cadavres des sujets qui succombent ne sont pas cyanosés, car il n'y a plus d'oxyhémoglobine réductible. C'est pourquoi aussi les raies spectroscopiques du sang, dans cette intoxication, ne peuvent être changées en la raie de réduction de Stokes par l'addition de sulfhydrate d'ammoniaque, comme on l'obtient avec l'oxyhémoglobine. C'est ce qui explique que le sang d'un sujet intoxiqué, quand on l'agite avec de l'oxygène, en absorbe beaucoup moins que le sang normal. C'est encore ce qui rend compte de l'insensibilité

1. Les gaz provenant des poêles à combustion lente peuvent renfermer 16 0/0 d'oxyde de carbone, d'après Moissan.

L'air des grandes villes en contient jusqu'à 1 0/000 d'après Armand Gautier : on a calculé que, par les fuites de gaz d'éclairage, il se perd dans l'atmosphère de Paris 15 millions de mètres cubes de ce gaz par an, soit 750.000 mètres cubes d'oxyde de carbone.

Le gaz d'éclairage renferme aussi d'autres gaz toxiques, notamment le propylène.

des animaux dépourvus d'hémoglobine (escargot, écrevisse, blatte) à l'égard de l'oxyde de carbone, pourvu que l'air, quoique très chargé de ce gaz (79 0/0), renferme suffisamment d'oxygène (21 0/0). C'est parce que l'hémoglobine a une affinité très forte pour l'oxyde de carbone, que, dans une atmosphère chargée de 1 0/00 de ce gaz, le sang d'un chien en renferme bientôt autant que d'oxygène.

Mais si, alors que l'hémoglobine des globules est fortement chargée d'oxyde de carbone et incapable d'assurer l'hématose, on augmente la charge du plasma en oxygène, en introduisant dans l'air inspiré de l'oxygène à la pression de 2 atmosphères, la vie se maintient, malgré une proportion de 1 0/0 d'oxyde de carbone. De même, des animaux peuvent respirer sans inconvénients un air qui renferme 4 0/0 d'oxyde de carbone si cet air est à la pression de 8 atmosphères, comme l'a montré Haldane (1).

Ces faits conduisent à d'importantes déductions thérapeutiques. Si la carboxyhémoglobine est une combinaison relativement stable, il est cependant possible de la dissocier si on la soumet à l'action de l'oxygène sous forte tension, comme l'ont bien montré N. Gréhant et Nicloux.

On peut mesurer le degré d'intoxication oxycarbonée, comme l'ont proposé Balthazard et Nicloux (2), en extrayant du sang l'oxyde de carbone par le vide et en établissant le rapport de sa valeur à celle de la totalité de l'oxyde de carbone que l'hémoglobine de ce même sang est capable de fixer : ce rapport est le coefficient d'intoxication. On peut aussi réciproquement, comme nous l'avons fait avec Flandin et Desbouis (3), rechercher non plus le pourcentage de l'hémoglobine annihilée fonctionnellement par l'oxyde de carbone, mais mesurer le taux d'hémoglobine qui est encore capable de fixer de l'oxygène et le comparer à ce taux dans le sang normal, où il est assez fixe : cette détermination se fait en cherchant la capacité respiratoire du sang ; elle donne le rapport de l'hémoglobine annihilée à l'hémoglobine totale.

1. *In vitro*, les rayons ultra-violetts dissocient la carboxyhémoglobine. H. BÉNARD, E. et H. BIANCANI, « Action *in vitro* des rayons ultra-violetts sur l'hémoglobine oxycarbonée », *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 avril 1925, t. 92, p. 1031.

2. M. NICLOUX, « Le déplacement par l'oxygène de l'oxyde de carbone combiné à l'hémoglobine », *C. R. de la Soc. de biol.*, 1914, t. 76, p. 328 ; « Appareil pour l'extraction de l'oxyde de carbone du sang. Application à la détermination du coefficient d'empoisonnement », *Ibid.*, 1913, t. 75, p. 57 ; « L'instabilité de l'hémoglobine oxycarbonée en présence d'oxygène ; son intérêt au point de vue du traitement de l'intoxication oxycarbonée », *Presse médic.*, 15 mars 1917, p. 153.

3. Ch. ACHARD, Ch. FLANDIN et G. DESBOUIS, « Mesure de l'intoxication oxycarbonée par la capacité respiratoire du sang. Contrôle du traitement par les inhalations d'oxygène », *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 avril 1917, p. 397 ; — M. NICLOUX, « A propos de la note de MM. Ch. Achard, Ch. Flandin et G. Desbouis », *Ibid.*, 2 juin 1917, p. 521 ; — Ch. ACHARD, Ch. FLANDIN et G. DESBOUIS, « Réponse à la note de M. Nicloux », *Ibid.*, p. 525 ; — Ch. ACHARD et Ch. FLANDIN, « A propos de la mesure de l'intoxication oxycarbonée par la capacité respiratoire du sang », *Ibid.*, 28 juillet 1917, p. 698.

Ce coefficient d'intoxication est très modifié par l'inhalation d'oxygène sous pression et cette variation donne une démonstration très nette de l'efficacité de ce moyen thérapeutique.

D'autres gaz paraissent agir davantage par action vraiment toxique.

L'**hydrogène sulfuré**, qui produit les accidents du « plomb des vangeurs » transforme l'oxyhémoglobine en hémoglobine réduite stable.

L'**hydrogène arsénié** dissout l'hémoglobine et provoque l'hémoglobinurie.

L'**acide cyanhydrique** paraît former avec l'hémoglobine une combinaison particulière. On peut aussi songer à son action inhibitrice sur la catalase. Les accidents surviennent très rapidement, mais si la mort ne s'ensuit pas à brève échéance, la guérison est prompte et complète.

Récemment une notion nouvelle sur les conditions de cette intoxication a été tirée des recherches faites sur les états de vagotonie et de sympathicotonie : la vagotonie, telle qu'on la provoque avec la pilocarpine, accroît la sensibilité de l'organisme à l'acide cyanhydrique (1).

Le **sulfure de carbone** produit surtout des accidents chroniques.

Les **anesthésiques volatils** agissent surtout, comme l'a montré Overton, en se dissolvant dans les lipoides des centres nerveux.

Le **PROTOXYDE D'AZOTE** est relativement peu toxique et ne produit que des effets légers quand sa tension ne dépasse guère 1 atmosphère.

En pratique on utilise pour la narcose un mélange formé de $\frac{1}{5}$ d'oxygène et $\frac{4}{5}$ de protoxyde d'azote ; mais afin d'obtenir la tension nécessaire, on comprime le mélange à l'aide d'une pompe jusqu'à la pression de 15 à 20 centimètres de mercure, de telle sorte que la tension du protoxyde d'azote passe de $\frac{4}{5}$ d'atmosphère à 1 atmosphère environ.

Le **CHLOROFORME** et l'**ÉTHÉR** sont des anesthésiques beaucoup plus puissants et plus toxiques. Pour l'usage, il convient non d'augmenter leur tension, mais de la diminuer en les diluant. La dose toxique est loin du taux de saturation : elle est pour l'éther de 20 grammes pour 100 litres d'air ; pour le chloroforme de 16 grammes seulement. Elle correspond au double de la dose anesthésique, proportion qui est presque une loi générale, comme l'a montré Morat, pour les anesthésiques.

Pour le **CHLORURE D'ÉTHYLE**, la dose anesthésique est de 13 grammes pour 100 litres d'air ; pour l'**AMYLÈNE**, de 17 grammes.

Si l'on évalue les doses anesthésiques et mortelles par la proportion non dans l'air, mais dans le sang, l'on obtient les résultats suivants (2) :

1. L. GARRELON, D. SANTENOISE et J. TINEL, « Vago-sympathique. Anaphylaxie et intoxication », *Presse médic.*, 7 avril 1923, p. 324.

2. M. NICLOUX, *Les anesthésiques généraux au point de vue chimico-physiologique*, Paris, 1908.

	Pour 100 de sang	
	Dose anesthésique	Dose mortelle
Chloroforme.....	40 à 50 mgr.	60 à 70 mgr.
Éther	130 à 140	160 à 175
Chlorure d'éthyle	30 à 150	
Protoxyde d'azote.....	45 à 50	60 à 65

Les *gaz de combat*, employés pendant la dernière guerre, étaient surtout des gaz suffocants, dérivés chlorés. Les gaz vésicants (sulfure d'éthyle dichloré) consistaient moins en gaz véritables qu'en gouttelettes pulvérisées extrêmement fines. Les gaz suffocants étaient surtout formés de chlore, d'oxychlorure de carbone ou gaz phosgène, de chloroformiate de méthyle mono-ou trichloré, de chloropicrine, de cétones bromées.

Les gaz *suffocants* agissent surtout en provoquant l'œdème du poumon. Les gaz *vésicants* déterminent la nécrose de la muqueuse des bronchioles. Les accidents sont donc d'abord d'ordre mécanique, puis souvent d'ordre infectieux ; mais le sang ne renferme pas le gaz toxique.

2. — Gaz inertes.

La respiration dans des gaz inertes modifie ce que nous avons appelé l'aliment respiratoire, qui, privé de toute substance alibile, cesse d'être utilisable par l'organisme.

La respiration en milieu d'azote ou d'hydrogène à l'état de pureté, gaz non toxiques, entraîne rapidement la mort par asphyxie.

3. — Variations du gaz carbonique.

L'acide carbonique est, comme nous l'avons indiqué plus haut, un gaz toxique, mais faiblement toxique. Il peut être, sous ce rapport, comparé à l'urée, qui est également un déchet inutilisable et faiblement toxique. La mort survient quand la tension de ce gaz atteint environ 25 centimètres de mercure.

L'inhalation d'un air qui renferme 1,5 0/0 d'acide carbonique augmente la proportion de ce gaz dans les alvéoles pulmonaires et dans le sang. Avec 20 0/0, la mort survient en quelques jours, après un travail excessif des muscles respirateurs ; avec 30 0/0 elle survient en quelques heures et avec 60 0/0 en trente minutes. Dans une enceinte close, un pigeon meurt en une heure dans une atmosphère contenant 28,9 0/0 d'acide carbonique et 54,7 0/0 d'oxygène ; le lapin en cinq heures dans une atmosphère contenant 46,3 0/0 d'acide carbonique et 29,7 0/0 d'oxygène.

Paul Bert a montré que la toxicité de l'acide carbonique croît proportionnellement à sa pression :

Dose mortelle pour un moineau :	}	26 ... CO ² à 1 atmosphère
		13..... 2
		6,5..... 4
		3,25..... 8

Dans l'intoxication par le gaz carbonique, une première période, courte, est caractérisée par une respiration lente et profonde, des convulsions, une pression abaissée qui remonte puis reste basse. Dans une seconde période surviennent l'insensibilité et la paralysie, la respiration lente mais superficielle, des contractions intestinales, du myosis, puis la mort. Les centres expirateurs sont plus excités que les centres inspireurs et l'excitation du bout central des pneumogastriques produit l'inspiration réflexe. Mosso a constaté que dans un air contenant 21 0/0 d'acide carbonique, l'amplitude inspiratoire diminue et l'expiration s'exagère (1).

Ce fait explique que chez l'hippopotame, après une plongée de deux ou trois minutes, la reprise de la respiration aérienne se fasse par une forte expiration.

Sur le cœur, l'action de l'acide carbonique à faible dose est tonique, et à forte dose, toxique, et produit le relâchement du myocarde. En circulation artificielle dans le cœur isolé de la grenouille ou de la tortue, l'acide carbonique produit une excitation, tandis que l'oxygène provoque l'arrêt des battements suivi de contractions irrégulières. Chez les animaux supérieurs, l'absence d'acide carbonique détermine des diastoles incomplètes ; une proportion de 2 à 7 0/0 d'acide carbonique, des contractions plus fortes ; une proportion de 12 à 20 0/0, un relâchement du myocarde.

L'acide carbonique agit sur le système nerveux. Brown-Séquard a produit l'anesthésie cutanée en projetant de l'acide carbonique sur le larynx. Bendersky (2), plaçant des cobayes et des lapins dans une atmosphère contenant 50 0/0 d'acide carbonique, 24 0/0 d'oxygène et 22 0/0 d'azote, a vu survenir en 1 minute l'anesthésie, puis un état grave ; chez le chien, dans une atmosphère formée de 73 0/0 d'acide carbonique et 27 0/0 d'oxygène, l'anesthésie survient, mais la vie persiste.

Après une hyperpnée qui fait disparaître les réserves d'acide carbonique, le système nerveux devient moins excitable : ainsi, dans ces conditions, Rosenthal, Kronecker, Markwald ont constaté directement

1. A. Mosso, « La rapidité de l'échange gazeux dans les poumons. L'expiration active », *Arch. ital. de biol.*, 1904, t. 41, p. 418.

2. BENDERSKY, « Sur l'anesthésie des animaux par un mélange d'acide carbonique et d'oxygène », *C. R. de la Soc. de biol.*, 26 nov. 1904, p. 458.

l'inexcitabilité électrique des centres respiratoires et Leube a vu la strychnine à dose convulsive rester sans effet.

L'excès de tension de l'acide carbonique peut déterminer la mort, lorsque ce gaz n'a dans l'air atmosphérique qu'une tension partielle de 25 centimètres de mercure, c'est-à-dire se trouve au taux de 35 0/0 dans l'air inspiré. Ce taux correspond à une teneur en volume de 105 à 120 dans 100 de sang au lieu de 30 à l'état normal.

Les accidents consistent en une respiration d'abord accélérée, puis ralentie par suite de l'effet anesthésique de l'acide carbonique, en un ralentissement de la circulation avec abaissement de la température et mort en anesthésie presque complète, sans convulsions.

L'air confiné doit ses propriétés délétères à l'association de plusieurs conditions fâcheuses. La tension de l'azote ne se modifie pas, mais celle de l'oxygène diminue et celle de l'acide carbonique augmente. La mort survient quand la tension de l'oxygène tombe à 3^{cm},6 de mercure, c'est-à-dire est réduite au quart de la normale, et quand celle de l'acide carbonique atteint 26 centimètres.

En outre, dans l'air confiné, s'ajoute encore l'action de la saturation par la vapeur d'eau et peut-être celle de la présence de certains produits toxiques volatils exhalés par les poumons et les téguments.

Dans l'air des chambres habitées, le plus souvent la ventilation est suffisante pour que l'acide carbonique ne dépasse pas 0,5 0/0. Dans les souterrains et en particulier dans les mines, il atteint parfois 3 0/0; la respiration augmente alors du double et, en travail modéré, au lieu de s'élever seulement de 3 ou 4 fois plus qu'au repos, l'accroissement peut être 6 ou 8 fois plus considérable. Une bonne ventilation de mine doit empêcher que l'acide carbonique dépasse 1 0/0.

Le travail du *scaphandrier*, qui reçoit dans son casque de l'air fourni par une pompe, entraîne une production d'acide carbonique 4 ou 5 fois plus forte qu'au repos et cet acide carbonique, à la pression de 5 atmosphères, par exemple, dans les conditions où a lieu souvent ce travail, devient dangereux si l'air fourni n'augmente pas en proportion de la pression atmosphérique à la profondeur considérée. C'est à l'excès d'acide carbonique que succombe parfois le plongeur, car l'oxygène dans son casque est toujours à une plus forte pression qu'à la surface de l'eau. Aussi Haldane oppose-t-il la mort du plongeur par excès d'acide carbonique à la mort du mineur qui a lieu par manque d'oxygène quand il succombe à l'intoxication oxycarbonée.

4. — Variations de l'oxygène.

L'excès de la tension de l'oxygène est en général bien supporté quand, dans l'air atmosphérique, la pression ne dépasse pas 6 atmosphères. Les accidents apparaissent d'habitude entre 6 et 12 atmos-

phères ; on a pu, expérimentalement, faire supporter une pression de 18. La mort survient, d'après Morat, quand la tension de l'oxygène est de vingt fois supérieure à la normale. Elle est précédée de phénomènes convulsifs, comme dans l'empoisonnement par la strychnine, d'hypothermie et de diminution des échanges respiratoires.

Un animal plongé dans un air de plus en plus oxygéné meurt à des pressions de plus en plus basses. Les accidents sont retardés si l'on introduit en même temps de l'acide carbonique.

L'oxygène paraît donc se comporter, lorsqu'il est en excès, comme un gaz toxique.

Chez des animaux vivant plusieurs jours dans l'oxygène pur, Lorrain Smith a vu survenir des pneumonies ; de même Karsner, chez des lapins, dans une atmosphère contenant 80 à 90 0/0 d'oxygène. D'après Flack et Hill, aucun inconvénient ne s'observe au-dessous de 70 0/0. Mais après six jours passés dans une atmosphère où l'oxygène atteignait la pression de 84 millimètres, Barcroft, Cook, Hartridge, T. R. et W. Parsons ont trouvé la saturation du sang artériel en oxygène à 88 au repos et 83,8 après le travail et ont vu survenir la céphalalgie, des vomissements, de l'affaiblissement de la vision (1).

Dans des expériences inédites que j'ai faites pendant la guerre, avec A. Leblanc et Léon Binet, en vue d'étudier les applications thérapeutiques des inhalations d'oxygène aux intoxications par les gaz de combat, nous avons aussi constaté ces accidents. Des cobayes et des lapins étaient placés dans une cloche hermétique où passait un courant d'oxygène et où la proportion de ce gaz dépassait toujours 80 0/0, l'acide carbonique se maintenant à 1 0/0 environ. La respiration se ralentissait, tombant de 72 ou 76 à 40 ou 50 en même temps qu'elle devenait plus ample et saccadée ; l'exhalation carbonique par kilogramme et par heure diminuait, par exemple de 1^{er},06 à 0^{er},50 ; les globules rouges variaient peu numériquement ou augmentaient un peu, et les globules blancs augmentaient. Les cobayes mouraient au bout de trois à cinq jours et les lapins de six à neuf, et les cobayes retirés de la cloche au troisième jour n'en succombaient pas moins rapidement. A l'autopsie on trouvait dans les poumons de la congestion et de l'œdème dans les alvéoles, avec quelquefois un exsudat fibrineux et de l'atélectasie en placards plus ou moins étendus, avec obstruction des bronchioles par des cellules desquamées et des leucocytes, sans microbes visibles sur les frottis.

1. LORRAIN SMITH, « The pathological effects due to increase of oxygen tension in the air breathed », *Journ. of physiol.*, 1899, vol. 24, p. 19 ; — H.-T. KARSNER, « The pathological effects of atmospheres rich in oxygen », *J. of experim. med.*, 1916, vol. 23, p. 149 ; — M. FLACK et L. HILL, *Textbook of physiol.*, 1919, p. 303 ; — J. BARCROFT, A. COOK, H. HARTRIDGE, T.-R. PARSONS et W. PARSONS, « Flow of oxygen through the pulmonary epithelium », *Journ. of physiol.*, 1920, vol. 53, p. 450.

III

TROUBLES DES ÉCHANGES RESPIRATOIRES

1. — Mesure des échanges respiratoires en clinique.

La mesure des échanges respiratoires, faite d'abord par les physiologistes, au moyen des chambres respiratoires (1) par V. Regnault et

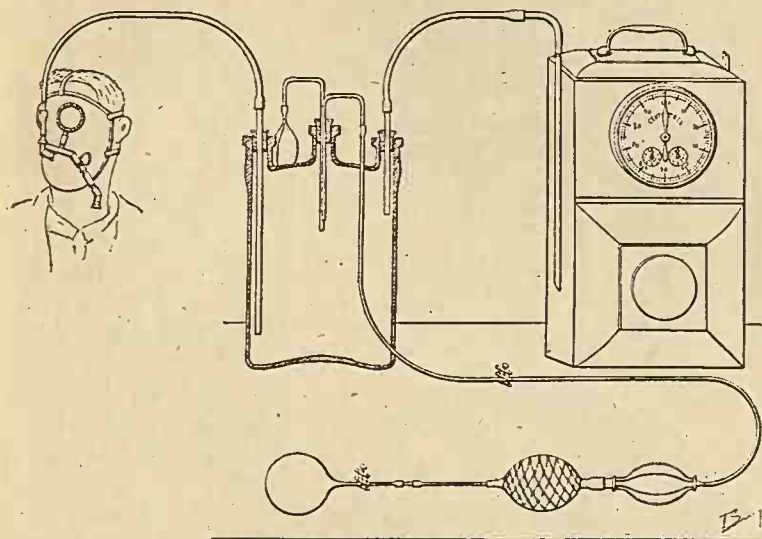


FIG. 11. — Appareil pratique pour l'étude des échanges respiratoires.

J. Reiset, Pettenkofer et Voit, Sonden et Tigerstedt, Atwater et Rosa, Riche et Soderstron, puis à l'aide de dispositifs qui laissent le sujet à l'air libre (2), par Jolyet et Régnard, Chauveau et Tissot, Bergonié,

1. V. REGNAULT et J. REISET, *Ann. de chimie et de phys.*, 1849, t. 26, p. 519; — K. SONDEN et R. TIGERSTEDT, *Skand. Arch. f. Physiol.*, 1896, 6, 1; — W.-O. ATWATER et E.-B. ROSA, « A new respiration calorimeter and experiments on the conservation of energy in the human body », *The physical Review*, sept. 1899; — J. RICHE et G. SODERSTRON, « The respiration calorimeter of the Russel Sage Institute », *Arch. of int. Med.*, mai 1915, vol. 15, p. 805.

Nous avons, pendant la guerre, utilisé pour l'étude des intoxications par les gaz de combat, avec G. Desbouis, A. Leblanc et Léon Binet, une chambre hermétiquement close de 932 litres, à parois métalliques, sauf une paroi vitrée formant porte; le sujet y séjournait assis pendant une heure et un ventilateur rendant homogène l'air de cette enceinte, des prélèvements d'air y étaient faits au moyen de vases communicants à mercure.

2. JOLYET et REGNARD, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1877; — REGNARD, *Recherches expérimentales sur les variations pathologiques des combustions respiratoires*, Thèse de Paris, 1879; — A. CHAUCHEAU et J. TISSOT, « Outillage très simple et très sûr, etc.,

Benedict, peut se faire d'une façon relativement simple en clinique au moyen des masques utilisés pendant la guerre contre les gaz de combat. On applique sur le visage du sujet un masque Tissot ou un masque dit A. R. S. dont le tube d'échappement conduit l'air expiré par un gros tuyau en caoutchouc de plus

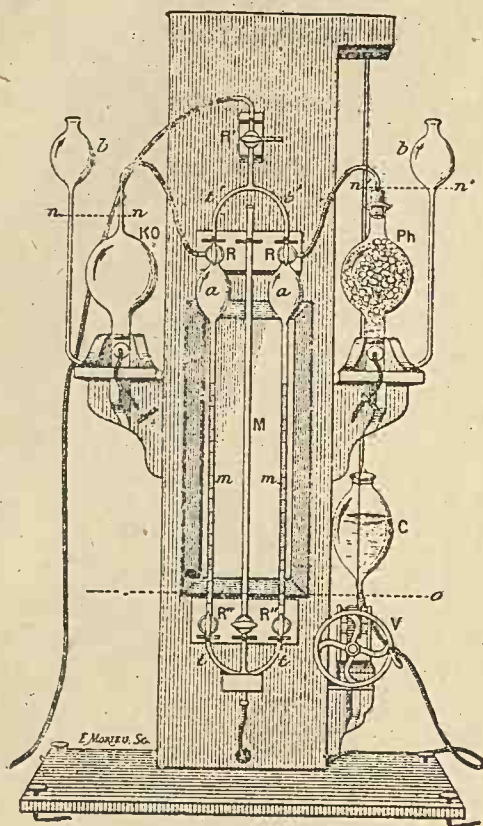


FIG. 12. — Eudiomètre double à phosphore de Laulanié.

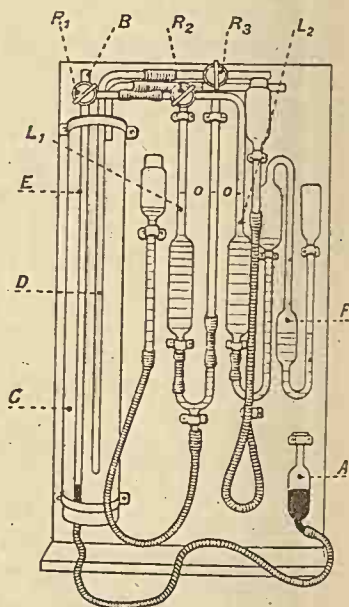


FIG. 13. — Appareil de Haldane pour l'analyse de l'air expiré.

de 20 millimètres de diamètre dans un spiromètre de Verdin dûment contrôlé ; mais auparavant cet air traverse un flacon de 3 litres interposé, dans lequel un appareil à soufflerie permet de faire des prises d'air pour les analyses. Ce dispositif dont nous nous servons est très semblable à celui qu'a préconisé ensuite Cameron V. Bailey (1).

C. R. de l'Acad. des sciences, 24 juin 1901, t. 132, p. 1532; — J. TISSOT, « Appareil pour mesurer le débit et les échanges respiratoires », *Arch. de physiol.*, juill. 1896; — J. BERGONIÉ, « Appareil perfectionné pour la mesure des gaz de la respiration en clinique », *Réun. biol. de Bordeaux*, 2 juill. 1912, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 73, p. 137; — F.-G. BENEDICT et W.-E. COLLINS, « Clinical apparatus for measuring basal metabolism », *Boston med. and surg. Journ.*, 14 oct. 1920, p. 419.
1. CAMERON V. BAILEY, « Notes on apparatus used in determining the respiratory exchange in man », *Journ. of biol. chemistry*, juill. 1921, vol. 47, pp. 277 et 281.

Pour faire le dosage de l'oxygène et de l'acide carbonique, plusieurs appareils ont été imaginés : les plus pratiques sont l'eudiomètre de F. Laulanié, la burette de Léon Frédéricq, l'appareil de Haldane et celui de A.-D. Waller (1).

L'eudiomètre de Laulanié est une pompe à gaz permettant de mesurer 100 centimètres cubes de gaz et de les envoyer successivement, grâce à un robinet à trois voies, dans un laboratoire à potasse pour le débarrasser de l'acide carbonique et dans un laboratoire à phosphore humide pour le dépouiller de l'oxygène.

La burette de Léon Frédéricq, dérivée de la burette de Hempel, est un tube gradué de 100 centimètres cubes, où des rétrécissements permettent des lectures précises, et communiquant aussi avec une pipette à potasse et une pipette à phosphore.

L'appareil de Haldane, conçu pour être transporté dans les mines, se compose d'une éprouvette graduée de 10 centimètres cubes plongeant dans un réservoir à eau pour éviter les variations de température.

Cette éprouvette est reliée inférieurement, à la façon des vases communicants, par un tube de caoutchouc, à un récipient mobile rempli de mercure. En élevant ou abaissant ce récipient, on peut aspirer l'air ou le refouler. L'éprouvette communique supérieurement, au moyen d'un robinet à deux voies, avec l'air à analyser et avec les tubes absorbants qui sont composés de deux ampoules formant vases communicants et contenant l'une de la potasse, l'autre un mélange d'acide pyrogallique et de potasse.

L'appareil de A.-D. Waller ne permet que le dosage de l'acide carbonique au moyen de vases communicants, comme dans l'appareil de Haldane.

D'une façon générale le dosage de l'acide carbonique est plus facile et plus sûr que celui de l'oxygène qui exige plus de temps, et qui semble se faire mieux en général avec l'appareil de Laulanié qu'avec les autres.

2. — Intensité des échanges respiratoires.

VARIATIONS PATHOLOGIQUES. — Les variations de l'exhalation carbonique par kilogramme et par heure au cours des maladies peuvent dépendre, comme je l'ai dit plus haut, non seulement de troubles nutritifs, mais aussi d'altérations du parenchyme pulmonaire qui diminuent les échanges respiratoires.

Je les ai étudiées avec G. Desbouis, A. Leblanc et Léon Binet (2) chez des soldats intoxiqués par les gaz de combat et dans des expériences faites sur les animaux intoxiqués de même. Nous avons vu qu'à la suite des intoxications par les gaz du type suffocant l'abaissement de l'exhalation carbonique par kilogramme et par heure est assez persis-

1. F. LAULANIÉ, *Arch. de physiol.*, 1894, p. 737; — LÉON FREDERICQ, *Arch. de biol.*, t. 14, p. 105; — J. HALDANE, *Methods of air analysis*, Londres, 1912.

2. Ch. ACHARD, G. DESBOUIS, A. LEBLANC et LÉON BINET, « Étude des échanges respiratoires dans les intoxications par les gaz de combat », *Arch. de méd. expériment.*, nov. 1919, p. 468.

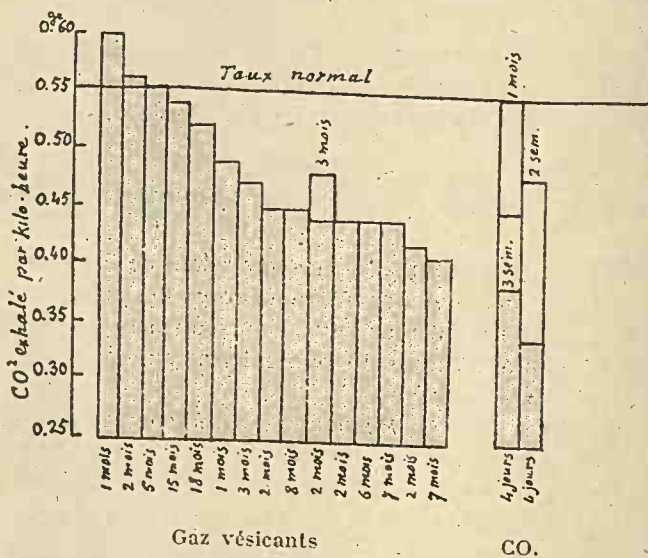
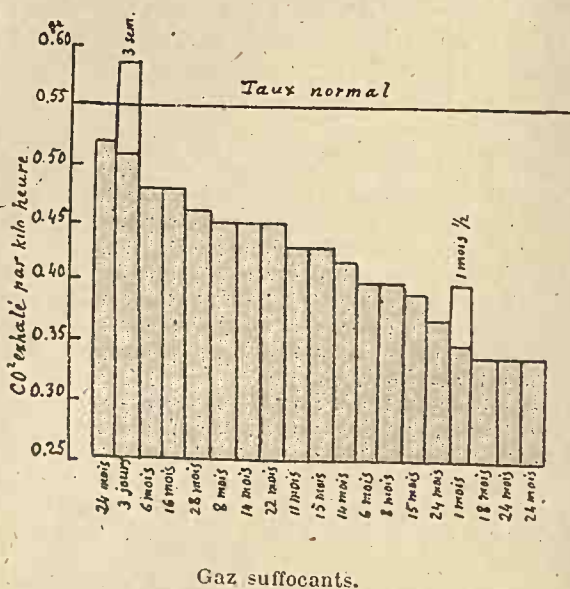


FIG. 14. — Échanges respiratoires à la suite des intoxications par les gaz de combat chez l'homme.

Valeur de l'exhalation carbonique (par kilogramme et par heure). La date de l'examen indiquée pour chaque malade est comptée à partir de l'intoxication.

tante. La valeur normale étant d'environ 0^{gr},50, nous avons observé des malades qui, deux ans après, avaient seulement une exhalation de 0^{gr},37 et même 0^{gr},34. Après l'intoxication par les gaz du type vésicant (sulfure d'éthyle dichloré), l'abaissement était nul ou faible et ne dépassait pas 0^{gr},45 à 0^{gr},40 au bout de quelques mois.

Dans la *tuberculose pulmonaire* (1), Ch.-E. Quinquaud avait trouvé une augmentation de l'exhalation carbonique par kilogramme et par heure, surtout à une phase avancée; il en avait même tiré des indications de pronostic. Des résultats analogues avaient été obtenus par A. Robin et M. Binet. Par contre, c'est une réduction des échanges respiratoires et une diminution de l'acide carbonique exhalé qu'ont trouvées Jolyet, J. Gautrelet et Soulié. Quant à Charrin et Tissot et Kuss, ils n'ont pas constaté de modifications des combustions respiratoires.

Ces différences dans les résultats tiennent vraisemblablement non seulement à des différences de technique, mais aussi à ce que ces résultats sont influencés à la fois par les troubles de la nutrition et par les désordres anatomiques des poumons, deux éléments qui sont l'un et l'autre variables. De notre côté, nous avons d'ailleurs obtenu, dans 4 cas, 2 fois un chiffre normal, 1 fois un chiffre un peu supérieur, et 1 fois une élévation considérable de l'exhalation carbonique.

En dehors des altérations de l'appareil respiratoire, les variations pathologiques des échanges gazeux dépendent de la nutrition.

Les troubles nutritifs modifient diversement l'intensité des échanges respiratoires.

Dans le *diabète*, suivant les auteurs, ils seraient diminués (Pettenkofer et Voit, Ebstein), ou normaux ou augmentés (Magnus Levy, Benedict et Joslin). Les recherches de F. Benedict et Joslin leur ont montré, dans le diabète grave, une augmentation qui porterait plus sur la consommation de l'oxygène que sur l'exhalation de l'acide carbonique, ce qui tiendrait à ce que les graisses et les protéiques sont consommés plus que le glycose. Toutefois, chez le chien dépancréaté, L.-V. Hédon a constaté l'inconstance de cette élévation. D'autre part, avec Léon Binet, sur 7 diabétiques atteints d'une forte glycosurie, nous avons trouvé 2 fois une exhalation carbonique normale par kilogramme et par heure (0^l,18) et 5 fois une exhalation diminuée (0^l,16 à 0^l,14). Dans un cas avec acidose, la chute était considérable (0^l,10). De même, dans un cas d'acidose sans diabète, chez une femme atteinte de vomissements gravidiques, nous avons trouvé une exhalation carbonique très réduite (0^l,11).

1. Ch.-E. QUINQUAUD, « Note sur les phénomènes chimiques de la respiration chez les tuberculeux », *C. R. de la Soc. de biol.*, 12 oct. 1889, p. 587; — ALBERT ROBIN et MAURICE BINET, *Arch. génér. de méd.*, 1896; *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1901, I, p. 709; *Bull. de l'Acad. de méd.*, 2 nov. 1909, p. 217; — JOLYET, JEAN GAUTRELET et SOULIÉ, Congr. internat. de la tuberculose, Paris, 1905.

Dans les *états thyroïdiens*, les échanges respiratoires présentent des modifications inverses, suivant qu'il s'agit de syndromes d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie. Sur 5 cas de syndrome basedowien, nous avons noté :

Syndrome de Basedow fruste	0 ^l ,19 CO ² par k. h.
— — consécutif à un goitre ancien.....	0,20
— — à prédominance unilatérale.....	0,20
— — typique.....	0,24
— —	0,30

Dans le myxœdème, Magnus Lévy avait trouvé 0^l,16, 0^l,15 et 0^l,14. Chez 3 malades nous avons obtenu 0^l,14, 0^l,12 et 0^l,11.

Dans le *cancer*, Magnus Lévy a signalé l'élévation des échanges respiratoires chez une jeune fille atteinte de cancer du foie. Dans 4 cas de cancers de l'estomac, de l'utérus, du sein, du rectum, nous avons trouvé 3 fois des échanges normaux et une fois un accroissement de l'exhalation carbonique.

ÉPREUVE D'EXHALATION CARBONIQUE. — La mesure des échanges respiratoires peut servir à un procédé d'exploration clinique permettant de reconnaître les troubles de l'utilisation des sucres et notamment de déceler l'insuffisance glycolytique.

Lorsqu'on fait ingérer à un sujet sain du glycose ou un aliment producteur de glycose, la combustion de ce sucre élève l'exhalation carbonique et augmente par suite le quotient respiratoire qui tend vers le quotient des hydrates de carbone, égal à l'unité. Il n'en est pas de même s'il s'agit d'un malade qui n'utilise pas bien le glycose. Tel est le principe d'une méthode indiquée par Hanriot et dont j'ai fait l'application clinique, d'abord avec G. Desbouis, puis, au moyen d'une technique meilleure, avec Léon Binet.

Comme après l'ingestion d'une petite quantité de glycose (20 à 40 grammes) l'exhalation carbonique monte très rapidement chez le sujet normal, il suffit de recueillir 3 ou 4 fois pendant dix minutes l'air expiré pour constater si l'utilisation se fait bien ou mal en dosant simplement l'acide carbonique.

La même épreuve convient, d'ailleurs, pour explorer l'utilisation des autres sucres assimilables que le glycose, à savoir le lévulose et le galactose.

Nous en verrons les résultats quand nous étudierons les hydrates de carbone (IV^e partie.)

3. — Dépense de fond ou métabolisme basal.

La mesure des échanges respiratoires fournit un moyen de calorimétrie indirecte qui permet de calculer la chaleur produite par heure et par mètre carré de surface corporelle. Chez le sujet à jeun et au repos complet, la température de l'air extérieur étant à + 16° C., cette quantité de chaleur correspond à ce qu'on appelle la *dépense de fond* ou, suivant l'expression usitée par les auteurs américains qui ont fait depuis quelques années de nombreuses recherches sur ce sujet, le *métabolisme basal*.

Pour évaluer la chaleur produite par l'organisme dans ces conditions, on recueille les gaz expirés de manière à déterminer le quotient respiratoire. Celui-ci indique quelle est la nature des substances alibiles (albumines, graisses, hydrates de carbone) dont la combustion est prédominante au moment de l'expérience (1) : ainsi l'on pourra connaître le pouvoir calorifique de l'oxygène consommé, en se rappelant que :

1 litre d'oxygène brûlant	}	des protéiques.....	dégage 4 ^{cal} ,54
		des graisses.....	— 4,74
		des hydrates de carbone.....	— 5,09

Pour plus de simplicité, l'on prend un coefficient moyen : 4^{cal},83.

On pourrait encore, comme nous l'avons fait avec Léon Binet, en raison de la difficulté du dosage exact de l'oxygène, plus grande que pour l'acide carbonique, calculer la chaleur produite en fonction seulement de l'acide carbonique exhalé, en se rappelant que :

1 litre d'acide carbonique exhalé correspond au dégagement de.....	}	5 ^{cal} ,04 pour les hydrates de carbone.
		6 ^{cal} ,62 pour les graisses.
		5 ^{cal} ,68 pour les albumines.

et en prenant pour simplifier un coefficient moyen de 5^{cal},58. C'est la technique à laquelle A.-D. Waller et G. de Decker (2) ont donné la préférence.

Connaissant la quantité de l'oxygène consommé ou de l'acide carbonique exhalé dans le temps de l'épreuve, il est facile d'en déduire la chaleur produite dans l'unité de temps (heure).

Quant à la détermination de la surface du corps, elle peut être calculée soit par la formule linéaire de Delasfield Du Bois et Eugène Du Bois, soit plus aisément par la formule hauteur-poids des mêmes auteurs (3) (fig. 15), ou enfin au moyen de l'abaque de Faillie, établi sur les mesures de la hauteur, du poids et du tour de taille.

1. Rappelons que le quotient respiratoire des albumines est de 0,83 ; des graisses, 0,705, des hydrates de carbone, 1.

2. A.-D. WALLER et G. DE DECKER, *C. R. de la Soc. de biol.*, 12 nov. 1921, p. 853. Ces auteurs ont donné la formule : 1 cm³ de CO² par seconde = 20 kg.-cal. par heure.

3. Delasfield DUBOIS et E.-F. DUBOIS, « The measurement of the surface area of man », *Arch. of int. Med.*, mai 1915, p. 868 ; « A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known », *Ibid.*, juin 1916, p. 863 ; — FAILLIE, « Abaque tiré des formules de Bouchard pour le calcul de la surface du corps de l'homme et de la femme », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 2 janv. 1924, p. 21.

Chez le sujet normal, adulte, on admet que le métabolisme basal est égal à 40 calories. Cette valeur varie suivant l'âge :

Age	Homme	Femme
14-16 ans	46	43
16-18 —	43	40
18-20 —	41	38
20-30 —	39,5	37
40-50 —	38,5	36
60-70 —	36,5	34

C'est surtout dans les *syndromes thyroïdiens* que les modifications du métabolisme basal ont retenu l'attention des cliniciens (1). L'hypothy-

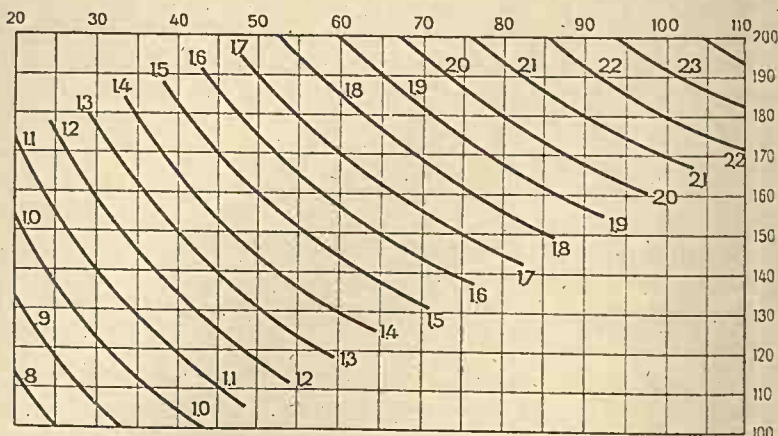


FIG. 15. — Table de Du Bois pour calculer la surface corporelle en fonction de la hauteur et du poids ; en partant du poids du malade (chiffres indiqués en haut en kilogrammes) et de sa taille (chiffres indiqués sur le côté droit en centimètres) on arrive à sa surface exprimée en mètres carrés (0,8 ; 0,9 ; 1 ; ... 2 mètres carrés).

roïdie abaisse ce métabolisme et l'hyperthyroïdie l'élève. Le point le plus intéressant de ces travaux est la valeur de l'accroissement du métabolisme basal pour le diagnostic des formes frustes de syndrome basedowien et l'intérêt thérapeutique de cette recherche pour surveiller les effets du traitement.

Dans le myxœdème, on a noté l'abaissement à 40 0/0 au-dessous de la normale et le relèvement sous l'influence de la médication thyroï-

1. MEANS et AUB, « The basal metabolism in hypothyroidism », *Arch. of int. Med.*, oct. 1919, p. 404 ; — NOBÉCOURT et H. JANET, « Étude du métabolisme basal dans un cas de myxœdème congénital traité par l'extrait thyroïdien », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 13 avril 1922, p. 608 ; « Le métabolisme basal dans les retards de croissance de l'enfance », II^e Congr. de l'Assoc. des pédiatres de langue française, juill. 1922, *Presse méd.*, 30 août 1922, p. 741.

dienne (Means et Aub). Par contre, dans le syndrome basedowien (1), l'élévation peut atteindre de 30 à 75 0/0 au-dessus de la normale. Certains auteurs admettent que l'élévation serait proportionnelle à la gravité de la maladie. Toujours est-il que les traitements efficaces du syndrome basedowien par la radiothérapie ou les interventions chirurgicales diminuent cet excès du métabolisme.

Dans nos déterminations du métabolisme basal calculé seulement avec l'exhalation carbonique, nous avons noté dans 3 cas d'hypothyroïdie 27, 29 et 30 calories, et dans 5 cas de syndrome basedowien, chez des femmes, 39, 39,9, 36, 45 et 54 calories (2).

Dans le *diabète*, selon Benedict et Joslin, le métabolisme basal est peu modifié dans les formes bénignes, et augmenté notablement dans les cas graves, lorsque l'organisme brûle ses propres protéines.

Chez les *cardiaques* et cardio-rénaux (3), il n'y a pas de modification du métabolisme basal quand le désordre cardiaque est bien compensé et que le rein est peu altéré ; mais la dyspnée augmente le métabolisme basal.

Dans les *maladies aiguës fébriles*, telles que la fièvre typhoïde (4), l'élévation du métabolisme peut dépasser de 40 0/0 la normale, puis elle décroît en même temps que la fièvre.

On a signalé l'augmentation du métabolisme basal dans l'acromégalie, la leucémie, l'anémie pernicieuse, et sa diminution dans l'insuffisance hypophysaire, l'insuffisance ovarienne sans hyperthyroïdie, dans les tumeurs cérébrales avec hypertension crânienne (5).

Chez les sujets sous-alimentés le métabolisme basal est diminué, contrairement à ce qui a lieu dans les états consomptifs des maladies fébriles (6).

1. E.-F. DU BOIS, « Metabolism in exophthalmic goiter », *Arch. of int. Med.*, juin 1916, p. 915 ; — MEANS et AUB, « The basal metabolism in exophthalmic goiter », *Ibid.*, déc. 1919, p. 645 ; — C.-M. WILSON et D. WILSON, « The determination of the basal metabolic rate, and its value in the diseases of the thyroid gland », *The Lancet*, 20 nov. 1920, p. 1042 ; — DAUTREBANTE et W. DAVIES, « Le métabolisme basal. Étude critique d'une méthode simplifiée », *Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique*, avril 1922 ; — M. LABBÉ, H. STÉVENIN et F. NEPVEUX, « Importance de la mesure du métabolisme basal et de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée pour le diagnostic de la maladie de Basedow », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 9 juin 1922, p. 902.

2. Ch. ACHARD et LÉON BINET, « Échanges respiratoires et métabolisme basal dans les syndromes thyroïdiens », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 21 juill. 1922, p. 1217.

3. F. PEABODY, A.-L. MEYER et E.-F. DU BOIS, « The basal metabolism of patients with cardiac and renal diseases », *Arch. of int. Med.*, juin 1916, p. 980 ; — F. PEABODY, J. WENTWORTH et B.-I. BARKER, *Ibid.*, sept. 1917, p. 468.

4. COLMAN et E.-F. DU BOIS, « Calorimeter observations on the metabolism of typhoid fever with and without food », *Arch. of int. Med.*, mai 1915, p. 887.

5. G. GUILLAIN, G. LAROCHE et ALAJOUANINE, « Recherche du métabolisme basal chez des malades atteints de tumeurs cérébrales », *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 févr. 1925, t. 92, p. 574.

6. M. LABBÉ et H. STÉVENIN, « Le métabolisme basal dans l'alimentation insuffisante », *Presse médic.*, 28 mars 1925, p. 401.

Dans l'obésité, Marcel Labbé a trouvé variable le métabolisme basal. Suivant Faillie (1), le quotient respiratoire a plus d'importance que le métabolisme basal; il est en général inférieur à la moyenne; les obèses qui ont un quotient élevé auraient de l'insuffisance hépatique et détruiraient mal leurs réserves, ce qui expliquerait qu'ils maigrissent difficilement.

On doit remarquer que la notion du métabolisme basal est une donnée physiologique fort intéressante, mais que la détermination de sa valeur chez les malades repose sur des approximations: c'est une valeur approchée que l'on calcule pour le quotient respiratoire; c'est également une valeur approchée que l'on calcule pour la surface corporelle. Aussi est-il peut-être tout aussi intéressant pour la clinique, en même temps que plus simple; de s'en tenir à la mesure des échanges respiratoires qui ne comporte que des déterminations directes.

Il semble bien, d'ailleurs, que l'intensité des échanges respiratoires varie dans le même sens que le métabolisme basal quand l'appareil respiratoire n'est pas gravement lésé. D'autre part, le calcul de la dépense par kilogramme et par heure est peut-être préférable, pour les recherches cliniques, au calcul par unité de surface (2).

4. — Tension de l'acide carbonique alvéolaire.

La tension de l'acide carbonique dans les alvéoles pulmonaires est équivalente à la tension de ce gaz dans le sang artériel. Variable selon les sujets, elle est, suivant Fitzgerald et Haldane, une constante caractéristique de l'individu.

L'appareil de *Fridericia* permet de la mesurer chez les malades. Il se compose essentiellement d'un tube en Y dont l'une des branches sert d'embout: le malade, à jeun et au repos, après une inspiration normale, met l'embout dans sa bouche et fait une expiration aussi rapide et aussi forte que possible qui balaye à fond les 130 centimètres cubes d'air de l'appareil. de sorte qu'il n'y reste plus que de l'air alvéolaire. On ferme un robinet à la fin de l'expiration pour emprisonner cet air. On place l'appareil pendant cinq minutes dans l'eau pour l'équilibre de température et l'on dose l'acide carbonique en introduisant, par un jeu de robinets, une solution de potasse qu'on agite dans la chambre d'analyse.

Une graduation donne la quantité d'acide carbonique pour 100, à la pression atmosphérique.

Pour exprimer ces résultats en millimètres de mercure, il faut défalquer de la

1. R. FAILLIE, « Métabolisme de base et quotient respiratoire chez les obèses. Importance comparée de ces deux facteurs au cours d'une cure d'amaigrissement », *Soc. de pathol. comp.*, 10 mars 1925, *Rev. de pathol. comp.*, 5 avril 1925, p. 66.

2. L. HÉDON, « Valeur comparée du calcul de la dépense d'énergie par unité de poids et par unité de surface d'après quelques résultats expérimentaux », *Journ. méd. franç.*, 1923, n° 6; « Quelques considérations sur le métabolisme basal. Calcul de la dépense d'énergie par unité de poids et par unité de surface », *Bull. de la Soc. des sc. méd. de Montpellier*, 1923, p. 300.

pression atmosphérique la tension maxima de la vapeur d'eau à la température du corps. Lambing donne la formule suivante, où nCO^2 exprime la quantité trouvée d'acide carbonique :

$$\frac{713,4 \times nCO^2}{100}$$

Elle a été étudiée chez les *fébricitants* par Fridericia et Olsen (1). On ne saurait attribuer la fréquence des respirations qu'on observe en pareil cas à un excès de tension de l'acide carbonique, comme dans les expériences de Haldane et Priestley, car cette tension est souvent diminuée; aussi faut-il faire intervenir des altérations du sang telles que l'acidité plus grande.

C'est surtout au cours du diabète que la recherche clinique de la tension de l'acide carbonique alvéolaire a été faite, pour évaluer l'acidose, notamment par Joslin et par F. RATHERY et F. BORDET (2). Ces derniers auteurs ont résumé les variations de cette tension dans le diabète sur le tableau suivant :

Diabète sans acidose....	38 à 45 mm de Hg	
Acidose légère.....	32 à 38	—
— moyenne.....	28 à 32	—
— grave.....	moins de 28	—

J'ai vu, avec Ch. Gardin, l'injection d'extrait pancréatique dans un cas de cirrhose pigmentaire avec diabète, relever en un quart d'heure à $2\text{cm}^3,9$ la tension de l'acide carbonique alvéolaire, très abaissée à $2\text{cm}^3,4$, soit en millimètres de Hg, respectivement 20,6 et 17,1 (3). L'injection d'insuline a permis aussi à divers auteurs d'observer le même fait dans des cas, d'acidose diabétique.

Nous reviendrons sur ce sujet en étudiant l'acidose (III^e partie, 1^{re} division.)

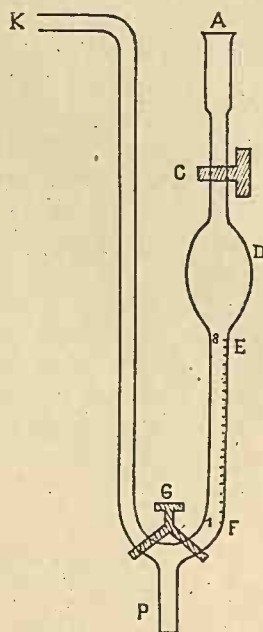


FIG. 16. — Appareil de Fridericia pour la mesure de la tension du CO^2 alvéolaire.

1. L.-S. FRIDERICIA et O. OLSEN, *Hospitalstidende*, 31 juill. 1912.

2. JOSLIN, *Treatment of diabetes mellitus*, 2^e édition; — F. RATHERY et F. BORDET, « La tension de CO^2 dans l'air alvéolaire chez les diabétiques », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 15 avril 1921, p. 498; « La tension de l'acide carbonique alvéolaire comme méthode d'appréciation de l'acidose dans le diabète », *Paris méd.*, 7 mai 1921, p. 380.

3. Ch. ACHARD, « A propos de l'action de l'extrait pancréatique dans le diabète », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 3 avril 1923, p. 404.

5. — Modifications de l'hémoglobine et troubles circulatoires.

Pour expliquer certaines *anoxhémies* chez des anémiques dont le sang conserve une teneur relativement forte en hémoglobine, on a supposé que cette hémoglobine aurait une moins grande aptitude à fixer l'oxygène. A l'état normal, 1 gramme de fer de l'hémoglobine peut fixer environ 400 centimètres cubes d'oxygène ; d'après des expériences de Hüfner et de L.-G. de Saint-Martin, cette quantité pourrait varier entre 360 et 624 centimètres cubes. Ces différences seraient expliquées, d'après Bohr, par l'existence de diverses variétés de pigment sanguin, facilement transformables l'une dans l'autre, d'un moment à l'autre et d'un point à l'autre de la circulation.

Une plus grande importance paraît devoir être attribuée, dans les altérations des échanges respiratoires, aux troubles de la circulation sanguine. Le ralentissement circulatoire, en effet, diminue à la fois l'entrée de l'oxygène dans le sang et l'issue de l'acide carbonique hors du sang.

Le même phénomène peut se produire dans des territoires limités de la circulation : c'est ce qu'on observe dans les asphyxies locales, dans des cas de stase veineuse asystolique ou autre (acrocyanose), de thrombose veineuse. Aussi a-t-on conseillé des bains d'oxygène pur pour préserver les membres menacés de gangrène par insuffisance de la circulation.

6. — Troubles des oxydations et réductions.

Les modifications que l'état pathologique peut apporter aux phénomènes d'oxydation et de réduction dans les tissus ont été explorés par d'autres méthodes que l'étude des échanges respiratoires. Moins indirectes, mais non plus précises, ces méthodes consistent dans la recherche des ferments oxydants et réducteurs.

La recherche histologique des *oxydases* dans les cellules a été appliquée à la pathologie (1).

1. N. FIESSINGER et M^{lle} L. RUDOWSKA, « La réaction microchimique des oxydases dans les tissus humains », *Arch. de méd. expériment.*, sept. 1912 ; — N. FIESSINGER et Jean BROUSSOLLE, « Étude biologique de la cellule indifférenciée des leucémies aiguës », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 18 févr. 1921, p. 211 ; — N. FIESSINGER et Pierre MATHIEU, « La réaction des oxydases des leucocytes de l'homme », *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, 1922, p. 49 ; — G.-S. GRAHAM, « The neutrophilic granules of the circulating blood in health and in disease », *New-York State Journ. of med.*, févr. 1920 ; — Maud-L. MENTEN, « A study of the oxidase reaction with α -naphthol and paraphenylenediamine », *Journ. of med. Res.*, sept. 1919, vol. 40, p. 433.

D'après N. Fiessinger et L. Rudowska, les mégalo blasts de la leucémie myéloïde donnent la réaction des oxydases ; mais la réaction manque dans les cellules primordiales, indifférenciées, de la leucémie aiguë. Les polynucléaires des abcès chauds la donnent, mais les oxydases sont détruites quand les leucocytes meurent. On n'obtient pas la réaction avec le pus tuberculeux qui ne renferme que peu ou pas de

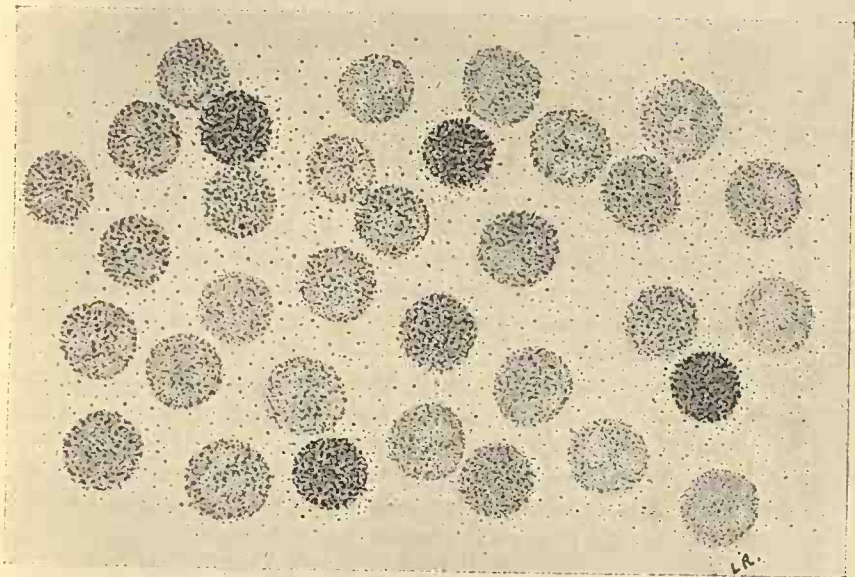


FIG. 17. — Réaction oxydante directe des polynucléaires dans le pus d'une infection gonococcique (N. FIESSINGER et RUDOWSKA).

polynucléaires vivants. D'une façon générale, dans les maladies graves et dans la période préagonique, les oxydases diminuent dans les leucocytes.

On peut utiliser en clinique la réaction des oxydases pour reconnaître l'origine et la nature de certains pus.

Une autre réaction clinique, fondée sur les mêmes principes et décrite par Marfan, Ménard et Saint-Girons sous le nom de **peroxydiagnostic**, s'applique aux liquides. Elle a l'avantage d'être visible à l'œil nu. Elle consiste dans l'emploi du réactif de Bourquelot (eau oxygénée additionnée de gaïacol), qui donne avec les oxydases une coloration bleue. Ce sont donc surtout le pus des abcès chauds et les sérosités riches en polynucléaires et en produits de la destruction de ces éléments qui donnent cette réaction, tandis qu'elle fait défaut dans le pus tuberculeux et les sérosités où dominent les lymphocytes.

Cette réaction a pour elle sa rapidité et sa simplicité, mais il faut sa-

voir que si le liquide à examiner renferme une assez grande quantité de sang, les hématies peuvent donner la réaction. En pratique, elle conserve sa valeur quand, à l'œil nu, le liquide à examiner n'est pas teinté de rouge, car il ne contient pas alors assez d'hématies pour que la réaction en soit influencée.

Dans la myasthénie d'Erb, G. Marinesco (1) a trouvé très diminuées les granulations oxydasiques des muscles.

L'action réductrice des organes a été étudiée au moyen du bleu de méthylène. On sait que la plupart des organes réduisent cette matière colorante en la décolorant par la formation d'un leuco-dérivé. Dans le sang, c'est ce leuco-dérivé, ou chromogène, qu'on trouve habituellement. Mais dans le rein, l'oxydation se produit et l'urine élimine la matière colorante, parfois avec une certaine proportion de chromogène non oxydé. Dans de récentes recherches, Schulmann et Justin Besançon (2) se sont appliqués à déterminer la limite de concentration dans le sang au-dessous de laquelle le bleu est entièrement éliminé à l'état de chromogène ; c'est le seuil de réduction totale. En comparant avec ce seuil de réduction totale, le coefficient de réduction, c'est-à-dire la différence entre la quantité de bleu total, éliminé à la fois en nature et à l'état de chromogène, et la quantité du seul chromogène éliminé, ils ont trouvé que le pouvoir d'oxydation du rein paraît lié à son pouvoir sécrétoire. D'ailleurs la constante sécrétoire du bleu paraît être la même que celle de l'urée, et ses variations pathologiques sont parallèles, ce que laissait prévoir le parallélisme d'élimination que j'avais constaté avec Paiseau entre le bleu et l'urée. De plus, les recherches de Schulmann et Justin Besançon permettent de penser que les altérations du foie et du corps thyroïde modifient la réduction du bleu dans l'organisme.

Nous avons indiqué précédemment le procédé clinique à l'aide duquel on a mesuré l'activité réductrice des tissus par la spectroscopie, et les déductions qu'on en a tiré pour la recherche du métabolisme basal (p. 37).

La catalase du sang, étudiée à l'aide de l'eau oxygénée, a été trouvée augmentée par les anesthésiques et par l'opothérapie thyroïdienne (3).

1. G. MARINESCO, « Recherches sur la physiologie et l'histologie de la myasthénie. Le rôle du système végétatif dans cette maladie », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 24 avril 1925, p. 690.

2. E. SCHULMANN et L.-JUSTIN BESANÇON, « Le bleu de méthylène utilisé comme test des réductions organiques », *Presse méd.*, 20 juin 1923, p. 553.

3. Les oxydases décomposent l'eau oxygénée en eau et oxygène et, de plus, fixent l'oxygène en produisant une oxydation. Les catalases dissocient simplement l'eau oxygénée. Les réductases empruntent de l'hydrogène à l'eau en libérant de l'oxygène, de sorte que leur effet hydrogénéant ou réducteur s'accompagne d'une oxydation.

IV

TROUBLES PRODUITS PAR LES GAZ EN DEHORS
DES VOIES AÉRIENNES

1. — Tube digestif.

L'appareil respiratoire n'est pas le seul endroit de l'organisme qui renferme des gaz en certaine quantité ni qui soit le siège d'échanges gazeux de quelque importance. Le tube digestif en renferme toujours et, accidentellement, le tissu conjonctif et les séreuses peuvent en contenir aussi.

Dans le tube digestif, il n'y a guère d'échanges respiratoires, si ce n'est chez certains animaux, comme la loche des étangs qui possède une véritable respiration intestinale et déglutit de l'air qui traverse le tube digestif dans toute sa longueur.

A l'état normal, les échanges de gaz à travers la paroi de l'estomac sont négligeables. Mais l'estomac renferme des gaz qui peuvent théoriquement provenir de trois sources : de l'extérieur, de l'intérieur de l'organisme et d'une genèse locale par fermentation du contenu gastrique. La déglutition de chaque bol alimentaire entraîne toujours une petite quantité de gaz dans l'estomac : ce gaz est de l'air. On s'est demandé si des gaz pouvaient passer du sang dans la cavité gastrique par une véritable exhalation à travers la muqueuse ; mais cette exhalation, qui ne serait guère admissible, selon Dobrovici, que pour l'acide carbonique, est très controversée. Enfin des gaz se forment par décomposition de la masse alimentaire dans la cavité de l'estomac.

A l'état normal, la petite quantité de gaz qui se trouve dans l'estomac provient presque exclusivement de l'air dégluti. Mais cet air est le siège d'échanges avec les gaz du sang à travers la paroi gastrique, comme il s'en produit, ainsi que nous le verrons plus loin, pour toute masse gazeuse située au sein de l'organisme.

La nature des gaz du tube digestif a été maintes fois étudiée (1). Planer (1860) trouva l'acide carbonique surtout dans l'intestin et Schierbeck constata que le taux de cet acide carbonique augmente à mesure qu'on se rapproche de l'anus. Pour Hoppe-Seyler, la déglutition de l'air était une source fréquente des gaz stomacaux et il pensait

1. PLANER, *Sitzungsber. d. Math.-Natur. Cl. d. K. Akad. d. Wissensch.*, Wien, 1860 ; — N.-P. SCHIERBECK, « Ueber Kohlensäure im Ventrikel », *Skand. Arch. f. Physiol.*, 1892, Bd. 3, p. 437 ; — G. HOPPE-SEYLER, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1892, Bd. 50, p. 82 ; — R.-T. WOODYATT et E.-A. GRAHAM, « Alimentary respiration », *Tr. of the Chicago pathol. Soc.*, 1912, vol. 8, p. 353 ; — J.-L. KANTOR, « A study of the atmospheric air in the upper digestive tract », *Amer. Journ. of the medic. sc.*, 1918, vol. 155, p. 829 ; — A.-D. DUNN et Warren THOMPSON, « The carbon dioxide and oxygen content of stomach gas in normal persons », *Arch. of int. Med.*, janv. 1923, vol. 31, p. 1.

voir que si le liquide à examiner renferme une assez grande quantité de sang, les hématies peuvent donner la réaction. En pratique, elle conserve sa valeur quand, à l'œil nu, le liquide à examiner n'est pas teinté de rouge, car il ne contient pas alors assez d'hématies pour que la réaction en soit influencée.

Dans la myasthénie d'Erb, G. Marinesco (1) a trouvé très diminuées les granulations oxydasiques des muscles.

L'action réductrice des organes a été étudiée au moyen du bleu de méthylène. On sait que la plupart des organes réduisent cette matière colorante en la décolorant par la formation d'un leuco-dérivé. Dans le sang, c'est ce leuco-dérivé, ou chromogène, qu'on trouve habituellement. Mais dans le rein, l'oxydation se produit et l'urine élimine la matière colorante, parfois avec une certaine proportion de chromogène non oxydé. Dans de récentes recherches, Schulmann et Justin Besançon (2) se sont appliqués à déterminer la limite de concentration dans le sang au-dessous de laquelle le bleu est entièrement éliminé à l'état de chromogène ; c'est le seuil de réduction totale. En comparant avec ce seuil de réduction totale, le coefficient de réduction, c'est-à-dire la différence entre la quantité de bleu total, éliminé à la fois en nature et à l'état de chromogène, et la quantité du seul chromogène éliminé, ils ont trouvé que le pouvoir d'oxydation du rein paraît lié à son pouvoir sécrétoire. D'ailleurs la constante sécrétoire du bleu paraît être la même que celle de l'urée, et ses variations pathologiques sont parallèles, ce que laissait prévoir le parallélisme d'élimination que j'avais constaté avec Paiseau entre le bleu et l'urée. De plus, les recherches de Schulmann et Justin Besançon permettent de penser que les altérations du foie et du corps thyroïde modifient la réduction du bleu dans l'organisme.

Nous avons indiqué précédemment le procédé clinique à l'aide duquel on a mesuré l'activité réductrice des tissus par la spectroscopie, et les déductions qu'on en a tiré pour la recherche du métabolisme basal (p. 37).

La catalase du sang, étudiée à l'aide de l'eau oxygénée, a été trouvée augmentée par les anesthésiques et par l'opothérapie thyroïdienne (3).

1. G. MARINESCO, « Recherches sur la physiologie et l'histologie de la myasthénie. Le rôle du système végétatif dans cette maladie », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 24 avril 1925, p. 690.

2. E. SCHULMANN et L.-JUSTIN BESANÇON, « Le bleu de méthylène utilisé comme test des réductions organiques », *Presse méd.*, 20 juin 1923, p. 553.

3. Les oxydases décomposent l'eau oxygénée en eau et oxygène et, de plus, fixent l'oxygène en produisant une oxydation. Les catalases dissocient simplement l'eau oxygénée. Les réductases empruntent de l'hydrogène à l'eau en libérant de l'oxygène, de sorte que leur effet hydrogénéant ou réducteur s'accompagne d'une oxydation.

IV

TROUBLES PRODUITS PAR LES GAZ EN DEHORS
DES VOIES AÉRIENNES

1. — Tube digestif.

L'appareil respiratoire n'est pas le seul endroit de l'organisme qui renferme des gaz en certaine quantité ni qui soit le siège d'échanges gazeux de quelque importance. Le tube digestif en renferme toujours et, accidentellement, le tissu conjonctif et les séreuses peuvent en contenir aussi.

Dans le tube digestif, il n'y a guère d'échanges respiratoires, si ce n'est chez certains animaux, comme la loche des étangs qui possède une véritable respiration intestinale et déglutit de l'air qui traverse le tube digestif dans toute sa longueur.

A l'état normal, les échanges de gaz à travers la paroi de l'estomac sont négligeables. Mais l'estomac renferme des gaz qui peuvent théoriquement provenir de trois sources : de l'extérieur, de l'intérieur de l'organisme et d'une genèse locale par fermentation du contenu gastrique. La déglutition de chaque bol alimentaire entraîne toujours une petite quantité de gaz dans l'estomac : ce gaz est de l'air. On s'est demandé si des gaz pouvaient passer du sang dans la cavité gastrique par une véritable exhalation à travers la muqueuse ; mais cette exhalation, qui ne serait guère admissible, selon Dobrovici, que pour l'acide carbonique, est très controversée. Enfin des gaz se forment par décomposition de la masse alimentaire dans la cavité de l'estomac.

A l'état normal, la petite quantité de gaz qui se trouve dans l'estomac provient presque exclusivement de l'air dégluti. Mais cet air est le siège d'échanges avec les gaz du sang à travers la paroi gastrique, comme il s'en produit, ainsi que nous le verrons plus loin, pour toute masse gazeuse située au sein de l'organisme.

La nature des gaz du tube digestif a été maintes fois étudiée (1). Planer (1860) trouva l'acide carbonique surtout dans l'intestin et Schierbeck constata que le taux de cet acide carbonique augmente à mesure qu'on se rapproche de l'anus. Pour Hoppe-Seyler, la déglutition de l'air était une source fréquente des gaz stomacaux et il pensait

1. PLANER, *Sitzungsber. d. Math.-Natur. Cl. d. K. Akad. d. Wissensch.*, Wien, 1860 ; — N.-P. SCHIERBECK, « Ueber Kohlensäure im Ventrikel », *Skand. Arch. f. Physiol.*, 1892, Bd. 3, p. 437 ; — G. HOPPE-SEYLER, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1892, Bd. 50, p. 82 ; — R.-T. WOODYATT et E.-A. GRAHAM, « Alimentary respiration », *Tr. of the Chicago pathol. Soc.*, 1912, vol. 8, p. 353 ; — J.-L. KANTOR, « A study of the atmospheric air in the upper digestive tract », *Amer. Journ. of the medic. sc.*, 1918, vol. 155, p. 829 ; — A.-D. DUNN et Warren THOMPSON, « The carbon dioxide and oxygen content of stomach gas in normal persons », *Arch. of int. Med.*, janv. 1923, vol. 31, p. 1.

que de l'oxygène s'absorbait et de l'acide carbonique affluait ; de plus il attribuait une large part aux actions microbiennes dans la production des gaz gastriques. Woodyatt et Graham avaient trouvé dans la dilatation aiguë de l'estomac 24 0/0 de gaz carbonique, 4 0/0 d'oxygène et 72 0/0 d'azote. Kantor a donné comme moyennes 4,10/0 d'acide carbonique, 17,2 0/0 d'oxygène et 79 0/0 d'azote.

Les recherches de Dunn et Thompson montrent que l'air introduit dans l'estomac tend à se mettre en équilibre avec les gaz du sang et cet équilibre est atteint en une heure pour le gaz carbonique, mais beaucoup plus tard pour l'oxygène. La tension de l'acide carbonique, chez le sujet normal, atteint en une heure 4 à 9 0/0, intermédiaire à celle du sang artériel (5,5 0/0) et à celle des tissus (7 à 9 0/0). Quant à l'oxygène, il ne descend jamais au taux de l'air alvéolaire (14 0/0) ni du sang artériel (12 à 13 0/0).

Dans les conditions normales, les gaz gastriques, visibles à l'examen radioscopique qui montre la poche à air de l'estomac, n'entraînent pas de gêne.

Mais dans certains cas pathologiques leur accumulation peut provoquer de véritables troubles.

Une première cause de ces troubles, qui est fréquente, est l'aérophagie, c'est-à-dire la déglutition d'une quantité d'air excessive. Elle se présente sous deux aspects cliniques. Dans sa forme bénigne, peu intense, elle résulte de la déglutition d'air avec le bol alimentaire, ou des gaz que renferment en grande quantité certains aliments comme la mie de pain, mâchée insuffisamment. La sialorrhée avec sialophagie, c'est-à-dire la déglutition répétée de salive chargée de bulles d'air, peut entraîner aussi l'aérophagie (Hayem).

On a aussi, avec vraisemblance, attribué un rôle à la déglutition des mucosités du rhino-pharynx abondamment sécrétées dans les cas de catarrhe chronique. Enfin certains médicaments, les poudres effervescentes, la potion de Rivière, les boissons gazeuses, certaines eaux miné-

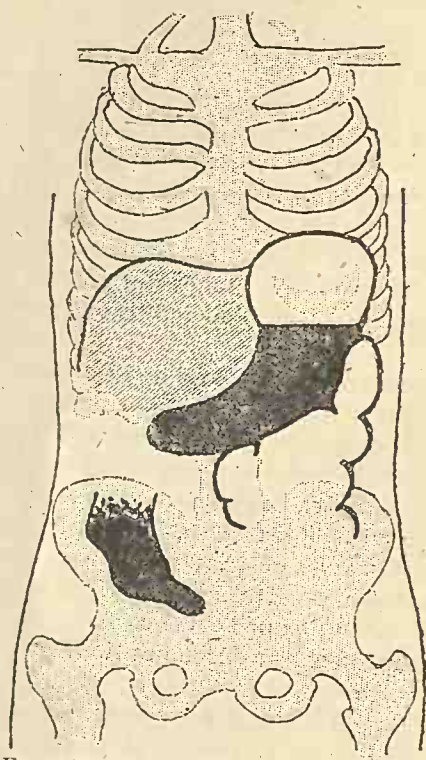


FIG. 18. — Aérophagie et aérocolie. Schéma radiologique, après un repas opaque (d'après G. NARBOUX, Thèse de Paris, 1920).

rales, dégagent des gaz dans l'estomac. La dilatation gazeuse ainsi produite reste le plus souvent modérée.

Un degré un peu plus sérieux est la distension gazeuse habituelle, qui constitue l'aérophagie proprement dite. On a pensé que la respiration pourrait y jouer un rôle et que le diaphragme se trouvant fixé en expiration alors que les côtes se mettaient en position inspiratrice, l'air ne pourrait entrer largement dans le poumon et pénétrerait dans l'estomac.

Les fermentations gastriques peuvent engendrer des gaz qui s'accumulent dans l'estomac, surtout en cas de stase alimentaire par atonie ou de dilatation par spasme ou sténose du pylore. On trouve alors dans le contenu gastrique des microorganismes abondants et variés (colibacille, levures dont certains attaquent les sucres, les hydrates de carbone); mais dans ces fermentations gazeuses, le rôle primitif revient non à la pénétration de certains microbes avec les aliments, mais plutôt à la nature même de ces aliments. C'est que la flore gastrique dépend surtout du milieu alimentaire dans lequel elle se cultive. Or les fermentations stomacales se font surtout aux dépens des hydrates de carbone apportés par les aliments amylacés. Cette production gazeuse s'observe surtout chez les hyperchlorhydriques; en milieu acide, les microbes donnent principalement de l'acide acétique; on sait que la mie de pain qui renferme un ferment acétique assez vivace quand la cuisson a été insuffisante, provoque souvent cette fermentation. Chez les hypochlorhydriques qui peuvent aussi présenter des fermentations gazeuses de l'estomac, ce sont les acides lactique et butyrique qui se forment par la décomposition des hydrates de carbone.

Il est plus rare que les aliments albuminoïdes donnent lieu à la formation de gaz dans l'estomac. On trouve alors de l'hydrogène, de l'acide carbonique, rarement de l'acide sulphydrique (1), quelquefois des corps ammoniacaux, des acides gras.

Enfin la dilatation aiguë de l'estomac, par une accumulation de gaz souvent en grande abondance, est un accident redoutable qui survient après certaines opérations abdominales. La dyspnée peut être considérable et la mort peut en être la conséquence.

La pathogénie de cette complication a été fort discutée. On a invoqué une compression de la première portion du duodénum par les vaisseaux mésentériques.

La thérapeutique des troubles qui résultent de la distension gazeuse de l'estomac se déduit assez facilement de ses causes diverses.

Dans l'aérophagie essentielle, c'est à la rééducation de la déglutition qu'il faut avoir recours.

Contre les fermentations stomacales, on donnera des antiseptiques,

1. Dans les cultures, le *Proteus vulgaris* attaque la peptone et donne de l'acide sulphydrique.

tels que le fluorure d'ammonium qui agit surtout contre le ferment lactique. Les poudres absorbantes, comme le charbon végétal ou animal, ont un rôle utile, mais complexe : leur faculté d'absorption est très contestable, mais le charbon retient des toxines de l'ordre des ferments, il s'agit d'une fixation par adsorption pour laquelle le charbon animal (noir animal) est plus actif que le végétal. Pour saturer les acides formés dans la fermentation, les alcalins seront employés. Enfin le régime sera formé d'aliments frais, très cuits, finement divisés ; on évitera les farineux, le lait liquide, la mie de pain et tous les aliments qui fermentent facilement avec dégagement de gaz.

La présence de gaz dans l'intestin, à l'état normal, est utile, car elle facilite la progression des matières et contribue à provoquer les réflexes du péristaltisme. Ces gaz sont formés d'azote, de traces d'oxygène, d'acide carbonique, de méthane et quelquefois d'acide sulfhydrique.

Ils proviennent pour une très petite part de l'extérieur, c'est-à-dire de l'air dégluti, et pour la plus grande part des fermentations alimentaires, notamment de celle des hydrates de carbone. Dans le gros intestin, la putréfaction des albuminoïdes s'ajoute à celle des matières ternaires ; le colibacille, abondant surtout dans l'intestin grêle, n'attaque pas les protéiques, mais les hydrates de carbone ; le *Proteus*, hôte normal du colon, attaque les albuminoïdes avec dégagement d'hydrogène sulfuré. Ces fermentations s'accompagnent de la formation d'acides gras et celle des matières protéiques donne, en outre, des produits aromatiques (indol, scatol) (1).

L'exhalation d'acide carbonique par la muqueuse de l'intestin n'est pas moins discutée que pour la muqueuse gastrique ; en tout cas, elle n'aurait que bien peu d'importance.

Ces gaz intestinaux sont en grande partie expulsés par l'anus. Mais il n'est pas douteux qu'ils sont aussi résorbés : ainsi l'hydrogène sulfuré, injecté dans le rectum, s'élimine, en partie au moins, par le pumon.

À l'état pathologique, l'accumulation des gaz intestinaux, par formation surabondante ou par obstacle à leur évacuation, peut provoquer certains troubles. Elle constitue le **météorisme intestinal**, cause de sensations pénibles, parfois de dyspnée. Lorsque ce météorisme est dû à un obstacle à la circulation des gaz et des matières intestinales, sa topographie, qui varie avec le siège de l'obstacle, peut être utilisée pour le diagnostic : une tuméfaction gazeuse médiane de l'abdomen indique la dilatation de l'intestin grêle par obstacle siégeant à la partie terminale de l'iléon ; une tuméfaction périphérique, la distension du gros intestin par obstacle siégeant au rectum ou à l'S iliaque.

1. Chez les herbivores, d'après Gouin et Andouard, les fermentations intestinales dégagent des gaz en abondance et 8 à 10 0/0 du carbone ingéré avec les aliments sont ainsi perdus sous forme de méthane.

La thérapeutique consiste, en cas d'obstacle à l'évacuation des gaz, dans la suppression de cet obstacle : lésion matérielle, spasme ou paralysie. En cas de formation surabondante, on doit exclure du régime alimentaire les matières fermentescibles, éviter la constipation et améliorer d'une façon générale les fonctions digestives.

2. — Tissu conjonctif et cavités séreuses.

Des gaz peuvent se trouver accidentellement dans le tissu conjonctif et dans les séreuses, donnant lieu à l'emphysème ou à la pneumatose des séreuses.

A. — *Origine des gaz.* — Ils peuvent venir de l'extérieur ou de l'intérieur.

EXOGENES, ils ont leur source dans l'air extérieur ou dans une cavité voisine qui contient des gaz. Ils pénètrent dans le tissu conjonctif ou les séreuses par traumatisme ou par ulcération. Ainsi se produisent l'*emphysème traumatique* à la suite de blessures du tégument ou des muqueuses, le *pneumothorax traumatique*. Le *pneumothorax spontané* est habituellement produit par une ulcération tuberculeuse du poumon, plus rarement par une rupture mécanique du parenchyme pulmonaire dans un effort. Une fracture de côte peut en être la cause, l'air passant du poumon dans la plèvre, surtout s'il n'y a pas embrochement du poumon par le fragment osseux, cette dernière circonstance favorisant plutôt la production d'un emphysème sous-cutané ou interlobaire. Une ulcération des voies aériennes peut donner de l'emphysème interlobaire, puis médiastinal et sous-cutané par extension dans la région cervicale. Dans certains cas l'ulcération peut passer inaperçue : j'ai vu chez un tuberculeux survenir brusquement un emphysème périlaryngé qui gagna les régions parotidiennes, le cou, une épaule, puis se résorba en quinze jours, l'état général restant bon ; mais d'ordinaire l'emphysème du médiastin propagé au cou est d'un pronostic sérieux et peut causer une dyspnée mortelle.

AUTOGENES, les gaz se forment dans le lieu même — il s'agit alors d'un foyer infectieux — où on les trouve. Ils ont leur source dans les fermentations microbiennes produites presque toujours par des anaérobies. Dans le tissu cellulaire ils sont dus surtout à la *gangrène gazeuse* et, parmi les espèces microbiennes qui causent principalement cette affection : vibrion septique, *Bacillus perfringens* et *Bacillus œdematiens*, ce sont surtout les deux premières qui dégagent des gaz. Les foyers infectieux-développés au contact du tube digestif, les phlegmons péripharyngiens, péri-appendiculaires, sous-phréniques, ischio-rectaux sont très souvent gazeux par suite de la présence des germes anaérobies.

Il y a d'ailleurs des germes moins virulents que ceux de la gangrène,

et qui sont capables de produire de l'emphysème du tissu cellulaire et des kystes gazeux (1).

Dans les cavités séreuses cette formation de gaz putrides par fermentation anaérobie s'observe également, notamment dans les pyothorax putrides. On a nié pendant longtemps la production intrinsèque de gaz dans les séreuses, et l'on a contesté, par exemple, qu'un pyothorax pût devenir un pyopneumothorax sans effraction du parenchyme pulmonaire. Le fait aujourd'hui n'est plus mis en doute et son explication est facile.

B. — Modifications des gaz. — Les gaz qui se trouvent dans le tissu cellulaire ou dans les séreuses, quelle que soit leur origine, sont le siège d'échanges avec ceux du sang, plus ou moins faciles suivant l'état des tissus lésés qui les renferment.

Ces échanges expliquent un fait remarquable qui est la constance de composition à peu près uniforme, au bout d'un certain temps, de ces gaz, quelle que soit leur origine.

Dès 1859, Lecomte et Demarquay (2), ayant injecté de l'air et différents gaz dans les séreuses, trouvèrent, après un certain temps, toujours la même composition de la masse gazeuse restante. En 1897, A. Rodet et J. Nicolas (de Lyon) (3), injectant de l'air dans le péritoine et le tissu cellulaire sous-cutané, constatèrent que l'azote varie peu, que l'oxygène est résorbé, que l'acide carbonique augmente progressivement; de sorte qu'il se fait un véritable échange respiratoire. S'agit-il d'une respiration élémentaire des tissus? Elle ne pourrait jouer qu'un rôle accessoire. La cause principale doit être cherchée dans les échanges osmotiques avec le sang des capillaires, qui renferme, à une forte tension l'acide carbonique et l'exhale et, à plus faible tension, l'oxygène qui se résorbe. C'est exactement le même processus que dans les alvéoles pulmonaires. Il est à remarquer que l'acide carbonique se résorbe plus facilement que l'oxygène et celui-ci plus que l'azote, en raison de sa solubilité plus grande; si donc il augmente de proportion dans l'air injecté, c'est qu'une autre condition intervient, et c'est précisément la tension qui se trouve pour l'acide carbonique plus forte dans le sang des capillaires que celle de l'oxygène. L'équilibre final est atteint quand la tension de chaque gaz est égale dans la poche et dans le sang.

La preuve de la résorption facile de l'acide carbonique est donnée

1. A.-L. DUPRAZ, « L'emphysème interstitiel des sous-muqueuses et des sous-séreuses et sa reproduction expérimentale; étude anatomo-pathologique et bactériologique », *Arch. de méd. expériment.*, 1897, p. 282.

2. J.-N. DEMARQUAY et LECOMTE, « Sur les gaz de l'hydropneumothorax de l'homme », *Gaz. médic. de Paris*, 1863, p. 114; — J.-N. DEMARQUAY, *Essai de pneumatologie médicale*, Paris, 1866.

3. A. RODET et J. NICOLAS, *Arch. de physiol.*, juill. 1896; « Recherches expérimentales sur les modifications subies par une masse gazeuse injectée dans le tissu cellulaire et dans le péritoine », *C. R. de la Soc. de biol.*, 6 nov. 1897, p. 947.

par les expériences de Marc Roussiel (de Bruxelles) (1911). Injectant dans le péritoine de plusieurs chiens une même quantité (500 centimètres cubes) d'azote, d'oxygène, ou d'acide carbonique, cet expérimentateur vit l'azote se résorber en cinq jours, l'oxygène en seize heures et l'acide carbonique en trente minutes seulement : cette résorption est proportionnelle à la solubilité de ces gaz (1).

Les modifications de l'air introduit dans la plèvre en cas de pneumothorax soit spontané, soit artificiel comme celui qu'on provoque pour le traitement de la tuberculose et de quelques autres affections pulmonaires et pleurales, a fait l'objet de recherches qui confirment les données précédentes. D'après Tobiesen (2), dans les vingt-quatre premières heures, l'augmentation de pression dans la plèvre cause des modifications très importantes, puis ces modifications se ralentissent et rapidement la composition de la masse gazeuse demeure à peu près stable :

	Oxygène	Acide carbonique	Azote
3 ^e jour.....	0 à 3 0/0	7 à 10 0/0	90 0/0
25 ^e — ...	0,1	11,4 —	88,5 —

C'est également ce qu'ont observé Webb, Gilbert, James et Havens.

Après une opération de kyste hydatique, Cerné (de Rouen) a trouvé dans le pneumocyste consécutif une composition gazeuse très analogue :

Oxygène	Acide carbonique	Azote
3 0/0	12 0/0	85 0/0

On peut dire avec Rist et Strohl que la composition finale correspond à CO² 6 0/0, O 6 0/0 et Az 88 0/0.

Rist et Strohl (3), étudiant la résorption des gaz injectés pour faire

1. S. DI PIETRO (*Arch. ital. de biol.*, 1902, t. 38) avait observé aussi cette uniformité de composition de la masse gazeuse après injection dans le péritoine des animaux; — H.-W. HAGGARD et Y. HENDERSON (*Journ. of biolog. Chem.*, 1919, vol. 38, p. 71) ont constaté que l'air introduit dans le péritoine acquiert au bout d'une heure une tension d'acide carbonique équivalente à celle du sang artériel et de l'air alvéolaire.

2. FR. TOBIESEN, « Die Zusammensetzung der Pneumothorax luft », *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1913, Bd 115, p. 399; — MORRISTON DAVIES, « A note upon the complete removal of pleural effusion by the regulation of intrathoracic pressure during aspiration (oxygen replacement) », *Lancet*, 1912, II, p. 1774; — GERALD-B. WEBB, G. BURTON GILBERT, L.-F. JAMES et LÉON-C. HAVENS, « Artificial pneumothorax with report of gas analyses and experiments to determine the use of air or nitrogen », *Arch. of int. med.*, 1914, vol. 14, p. 883.

3. E. RIST et A. STROHL, « Études expérimentales et critiques sur le pneumothorax », *Ann. de méd.*, oct. 1920; « La diffusion des gaz à travers les séreuses et le maintien du vide pleural », *Réun. biol. de Strasbourg*, 8 avril 1921, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1921, p. 679; « Sur le rôle de la diffusion dans la résorption gazeuse et le maintien de la pression sous-atmosphérique dans la plèvre », *Presse médic.*, 25 janv. 1922, p. 69.

le pneumothorax artificiel, ont remarqué, dans le cas d'injection d'azote, qu'il y a au début une courte phase pendant laquelle le volume du gaz augmente, parce que la plus grande vitesse de diffusion de l'acide carbonique le fait pénétrer dans la cavité pleurale plus rapidement que l'azote n'en sort par résorption. La résorption de la masse gazeuse, lorsque sa composition est devenue stable, a lieu, parce que, dans les liquides de l'organisme (sang et lymphé), la somme des pressions partielles des gaz azote, oxygène et acide carbonique, qui est d'environ 90 0/0 d'atmosphère, est toujours inférieure à la pression atmosphérique et par suite à celle du pneumothorax. La vitesse de la résorption dépend aussi pour une part de la perméabilité plus ou moins grande de la paroi pleurale.

Ajoutons que l'injection d'azote ou d'un courant continu d'oxygène augmente la leucocytose péritonéale ; par contre, la leucocytose sanguine n'est accrue que par l'oxygène. La phagocytose est activée par l'oxygène.

V

EMPLOI THÉRAPEUTIQUE DES GAZ

1. — *Inhalations médicamenteuses.*

De nombreux corps sont utilisés en thérapeutique à l'état de gaz et de vapeurs.

Les *anesthésiques gazeux* produisent selon la dose des effets calmants ou le sommeil artificiel.

Le nitrite d'amyle, l'iode d'éthyle soulagent le dyspnée et abaissent la tension artérielle en produisant une vaso-dilatation périphérique.

Diverses *inhalations médicamenteuses* sont employées pour le traitement des affections respiratoires ; ce sont notamment des balsamiques, des antiseptiques volatils qu'on utilise.

Quant aux gaz de la respiration ils ne sont pas non plus restés inutilisés dans la pratique médicale et les applications qu'on en a faites sont même assez variées.

2. — *Inhalations de gaz respiratoires.*

Les *inhalations d'oxygène*, recommandées depuis Priestley par de nombreux auteurs (Senator, Weill, Michaelis, von Leyden), dans bien des cas de dyspnée avec asphyxie, ont quelque peu perdu de leur vogue ou du moins sont utilisées avec beaucoup moins de conviction depuis les recherches d'Aaron, d'Ewald, de Richaud.

On sait, en effet, que la quantité d'oxygène absorbée dans les alvéoles est à peu près indépendante de la proportion de ce gaz dans l'air alvéolaire, si sa tension reste supérieure à la tension de dissociation de l'oxyhémoglobine, voisine de 80 millimètres de mercure. Le sang ne peut donc, en un temps donné, absorber qu'une quantité d'oxygène limitée par la solubilité de ce gaz dans le plasma et par l'affinité de l'hémoglobine pour lui, et la tension de l'oxygène dans l'air alvéolaire est de 121^{mm},6, très suffisante pour pourvoir à la capacité respiratoire du sang.

Il est cependant quelques cas dans lesquels l'inhalation d'oxygène sous certaines conditions est une ressource thérapeutique des plus précieuses. Mais son emploi ne doit pas être aveugle ; il doit être fait avec discernement et à l'aide d'une technique appropriée.

Dans l'intoxication par l'oxyde de carbone, nous avons vu que les accidents étaient dus à l'anoxhémie, parce que ce gaz, en se fixant sur l'hémoglobine à l'état de combinaison relativement stable, empêchait l'hémoglobine de fixer et d'abandonner de l'oxygène. Nous avons vu, aussi, comment la carboxyhémoglobine pouvait être dissociée en présence de l'oxygène quand celui-ci se trouve à une forte tension, atteignant au moins 75 0/0.

Il en résulte que, pour combattre l'intoxication oxycarbonée, il faut faire inhaler un air suroxygéné. On n'y parvient pas avec les dispositifs anciens et usuels, qui font pénétrer dans la bouche, par un embout, le gaz contenu dans des sacs de caoutchouc. Il est nécessaire que le malade respire l'oxygène dans une chambre à gaz non complètement étanche afin de permettre la sortie des gaz expirés. Un dispositif très simple consiste dans l'usage des masques employés contre les gaz de combat pendant la guerre et dans lesquels on fait pénétrer un tube pour l'aduction de l'oxygène. On peut encore utiliser les masques à soupapes servant pour l'anesthésie. J'ai vu, avec Flandin, dans les recherches que nous avons faites pendant la guerre, que le mélange gazeux à l'intérieur du masque pouvait dans ces conditions contenir plus de 80 0/0 d'oxygène (1).

Il est avantageux de combiner la respiration artificielle à l'inhalation d'oxygène.

Dans les paralysies respiratoires, quand les muscles lisses des petites bronches sont atteints et que l'air résiduel stagne dans les alvéoles, il

1. Récemment MM. Nicloux et Legendre ont proposé l'emploi d'un appareil tout à fait semblable. Un autre dispositif a été réalisé par G. PANIS (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 1^{er} mai 1923).

Voir aussi : M. NICLOUX, « Intoxication aiguë oxycarbonée ; survie ; traitement par l'oxygène pur et dosage de l'oxyde de carbone dans le sang, pendant la période de retour », *Presse médic.*, 3 sept. 1921, p. 701 ; — G. PANIS et SALMON, « Intoxication massive par l'oxyde de carbone traitée par la respiration artificielle et les inhalations d'oxygène », *Ibid.*, 26 mars 1924, p. 272.

peut être indiqué de substituer à l'air ordinaire de l'oxygène pur afin de diminuer la tension de l'acide carbonique dans l'air alvéolaire. En outre, cet oxygène excite peut-être les muscles bronchiques.

Il est possible que ce mode d'action explique les bons effets obtenus des inhalations d'oxygène pur, faites sous le masque, chez les sujets



FIG. 19. — Appareil pour l'inhalation d'oxygène pur.

intoxiqués par les *gaz de combat*. On a, pendant la guerre, imaginé d'ingénieux dispositifs qui permettaient la distribution d'oxygène pur, à pression constante, à toute une salle de malades.

On s'est occupé beaucoup pendant la guerre, à propos des accidents provoqués par les gaz de combat, de l'effet thérapeutique des inhalations d'oxygène et de la façon de les pratiquer.

Les physiologistes anglais ont étudié les effets du séjour prolongé dans des chambres à oxygène, dans lesquelles on faisait varier la proportion relative d'oxygène et d'acide carbonique (1). On a imaginé

1. J. BARCROFT, G.-H. HUNT et D. DUFTON, « The treatment of chronic cases of gas poisoning by continuous oxygen administered in chambers », *Quart. Journ. of med.*, 1920, vol. 13, p. 179; — F. SHUFFLEBOTHAM et G.-H. LOWRY, « Discussion on therapeutic use of oxygen », *Proc. of the Roy. Soc. of med.*, 1920, vol. 13, p. 59; — L. HILL, « A simple oxygen bed tent and its use in a case of edema and chronic ulcer of the leg », *Journ. of physiol.*, may 1921, vol. 50, p. 20; — J.-S. HALDANE, « Therapeutic administration of oxygen », *Brit. med. Journ.*, 1917, I, p. 18; — C.-G. DOUGLAS, « Discussion on therapeutic use of oxygen », *Proc. of the Roy. Soc. of med.*, 1920, vol. 13, p. 59; — S.-J. MELTZER, « Therapeutic

aussi plusieurs dispositifs pour faire inhaler de l'oxygène pur. Le plus pratique paraît être l'emploi du masque en usage à la fin de la guerre dans l'armée française, ou d'un petit masque à anesthésie de Ricard, dans lequel on fait arriver l'oxygène dégagé d'un récipient métallique, par l'intermédiaire d'un détendeur de pression.

Il est certain que l'oxygène pur administré trop longtemps est dangereux. Paul Bert avait vu mourir les animaux placés dans l'oxygène pur. Lorrain Smith (1) a vu se produire des pneumonies chez les animaux après séjour de plusieurs jours dans ce gaz pur, et Karsner (2) en a vu aussi chez des lapins dans une atmosphère contenant 80 à 90 0/0 d'oxygène. D'après Flack et Hill (3) au-dessous de 70 0/0, l'oxygène n'a pas d'inconvénients.

Chez le sujet normal, Lavoisier et Séguin (4) avaient déjà vu que l'inhalation d'oxygène pur n'accroissait pas le processus vital et cette notion a été confirmée chez le sujet au repos par les expériences de Benedict et Higgins (5). Mais on sait aussi que le travail musculaire est facilité par un air enrichi en oxygène et que, d'après les recherches de Hill et Flack (6), il se fait avec moins de fatigue et de dyspnée; selon Briggs (7), le fait est surtout marqué chez les sujets non entraînés.

Dans certains états pathologiques, notamment la *pneumonie* et l'*insuffisance cardiaque*, les effets des inhalations d'oxygène ont fait l'objet de recherches assez étendues.

Chez un sujet normal, au repos, le taux de saturation en oxygène est de 95 à 98 0/0 dans le sang artériel et de 65 à 75 0/0 dans le sang veineux (8). Il diminue dans la pneumonie, d'après les recherches de Sta-

value of oral rhythmic insufflation of oxygen », *Journ. of the Amer. medic. Associat.*, 6 oct. 1917, vol. 69, p. 1150; — CUMMINS, « Discussion on therapeutic use of oxygen », *Proc. of the Roy. Soc. of med.*, 1920, vol. 12, p. 59; — C.-F. HOOVER, « Oxygen therapy », *Journ. of the Amer. medic. Associat.*, 14 sept. 1918, vol. 71, p. 880; — J.-C. MEAKINS, « Observations on the gases in human arterial blood in certain pathological conditions, and their treatment by oxygen », *Journ. of pathol. and bacteriol.*, 1921, vol. 24, p. 87.

1. LORRAIN-SMITH, « The pathol. effects due to increase of oxygen tension in the air breathed », *Journ. of physiol.*, 1899, vol. 24, p. 19.

2. M.-T. KARSNER, « The pathological effects of atmospheres rich in oxygen », *Journ. of experiment. Med.*, 1916, vol. 23, p. 149.

3. M. FLACK et L. HILL, *Textbook of physiol.*, 1919, p. 303.

4. LAVOISIER et SÉGUIN, *Mém. de l'Acad. des sciences*, 1789, p. 185.

5. F.-G. BENEDICT et H.-L. HIGGINS, « Effects on men at rest of breathing oxygen rich mixture », *Americ. Journ. of physiol.*, 1916, vol. 28, p. 1.

6. L. HILL et M. FLACK, « Influence of oxygen on athletes », *Journ. of physiol.*, 1909, vol. 38, p. 12.

7. H. BRIGGS, « Fitness and breathing », *Journ. of physiol.*, 1920, vol. 54, p. 292.

8. Le séjour dans une atmosphère où la pression de l'oxygène était seulement de 84 millimètres, d'après les recherches de J. BARCROFT, A. COOK, T.-R. PARSONS et W. PARSONS (« Flow of oxygen through the pulmonary epithelium », *Journ. of physiol.*, 1920, vol. 53, p. 450), abaissa en six jours le taux de saturation à 88 dans le sang artériel en déterminant de la céphalalgie, des vomissements, une faiblesse visuelle. Sous l'influence du travail, l'abaissement atteignit 83,8 0/0.

die et de Lundsgaard (1) et dans les cardiopathies d'après celles de Harrop (2). Les inhalations d'oxygène, dans les recherches de Barach et Woodwell (3), ont produit, dans la plupart des cas de pneumonie, une augmentation de la saturation en oxygène dans le sang artériel, une diminution de la cyanose, un ralentissement du pouls, sans changer la dyspnée, et dans 3 cas où il y avait de l'œdème pulmonaire, l'amélioration fut remarquable. Il en fut de même dans l'insuffisance cardiaque et l'amélioration fut surtout marquée en cas de bronchite et d'emphysème associés. Dans 2 cas d'encéphalite léthargique avec dyspnée, cyanose et coma, l'effet fut très frappant sur la saturation en oxygène (4).

On ne saurait, par contre, espérer de résultats des inhalations d'oxygène faites pour modifier la nutrition générale et activer les combustions de l'organisme. C'est, en effet, le besoin des cellules qui règle la consommation de l'oxygène et ce n'est pas la quantité d'oxygène offerte aux tissus qui en règle l'utilisation. Les inhalations d'oxygène ont donc pour indication thérapeutique, non l'insuffisance des oxydations, mais l'insuffisance de l'apport d'oxygène aux tissus.

La notion de l'utilité de l'acide carbonique et de son action excitante sur le centre respiratoire a conduit à l'emploi thérapeutique des **mélanges gazeux** dans lesquels ce gaz est à une tension plus forte que dans l'air atmosphérique. Nous avons vu qu'on avait conseillé ce moyen, de préférence à la respiration d'oxygène pur, dans les asphyxies où à l'action de l'anoxémie s'ajoute celle de l'insuffisante tension de l'acide carbonique, dans le mal des montagnes et le mal des aéronautes. Ettore Levi a préconisé l'inhalation d'un mélange à 20 0/0 d'acide carbonique contre les accidents de l'anesthésie chirurgicale (5) et des intoxications

1. W.-C. STADIE, « The oxygen of the arterial and venous blood in pneumonia and its relation to cyanosis », *Journ. of experiment. Med.*, 1919, vol. 30, p. 215 ; — C. LUNDSSGAARD, « Studies of oxygen in the venous blood », *Ibid.*, 1918, vol. 27, p. 179.

2. J.-H. MEANS et L.-H. NEWBURGH, « Studies on the blood flow by the method of Krogh and Lindhard », *Trans. of the Assoc. of Amer. Physiol.*, 1915, p. 51 ; — J.-A. HARROP, « The oxygen and carbon dioxide content of arterial and venous blood in normal individuals and in patients with anemia and heart disease », *Journ. of experim. med.*, 1919, vol. 30, p. 241.

3. AL.-L. BARACH et MARG.-N. WOODWELL, « Studies in oxygen therapy with determinations of the blood gases », *Arch. of int. med.*, oct. 1921, vol. 28, pp. 369, 394 et 421. — Ces auteurs ont constaté chez les sujets normaux que les inhalations d'oxygène, en une demi-heure, augmentent la saturation en oxygène dans le sang, ralentissent le pouls, sans modifier la pression artérielle, ni l'électro-cardiogramme, ni la capacité vitale, ni la teneur du sang veineux en acide carbonique.

4. La diminution d'oxygène du sang (anoxémie) peut tenir, d'après ces auteurs, soit à la diminution de la tension de l'oxygène dans le sang artériel (type anoxique ou artériel) au-dessous de 95 0/0 (mal des montagnes, œdème du poumon), soit à la diminution de sa tension dans le sang veineux, au-dessous de 65 0/0 (type de stase), ordinairement par stase pulmonaire d'origine cardiaque, soit enfin à une diminution de l'hémoglobine (type anémique).

5. Voir aussi : Y. HENDERSON, H.-W. HAGGARD et R.-C. COBURN, *Journ. of the Americ. medic. Associat.*, 20 mars 1920.

par la morphine, le chloroforme, le nitrite de soude, qui sont aggravés, au contraire, par l'oxygène pur.

Dans l'intoxication oxycarbonée (1), Henderson et Haggard estiment que l'inhalation d'oxygène mélangé de 5 0/0 d'acide carbonique est

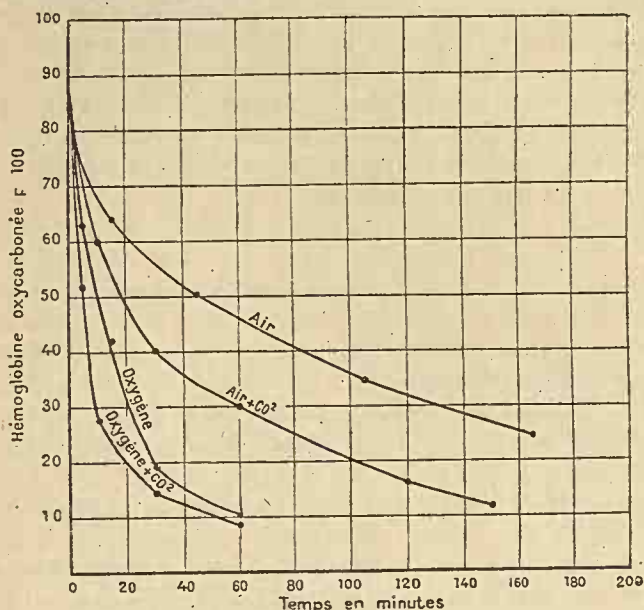


FIG. 20. — Élimination comparée de l'oxyde de carbone chez des chiens respirant soit de l'air pur ou additionné de 5 0/0 d'acide carbonique (courbes supérieures), soit de l'oxygène pur ou additionné de 5 0/0 d'acide carbonique (NICLOUX, NERSON, STAHL et WEILL).

préférable à celle d'oxygène pur, parce que l'action excitante de l'acide carbonique sur les centres respiratoires facilite l'élimination de l'oxyde de carbone en accroissant la ventilation pulmonaire. Mais il résulte de recherches faites par Nicloux, Nerson, Stahl et M^{lle} Weill que ce mélange gazeux n'est pas plus efficace que l'oxygène pur.

L'inhalation d'acide carbonique a été employée pour supprimer la respiration de Cheyne-Stokes (2).

1. Y. HENDERSON et H.-W. HAGGARD, *Journ. of pharmacol. and exper. therap.*, 1920, vol. 16, p. 11 ; « The treatment of carbon monoxid asphyxia by means of oxygen + CO₂ inhalation », *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 1922, vol. 79, p. 1137 ; — M. NICLOUX, H. NERSON, J. STAHL et J. WEILL, « Sur l'élimination de l'oxyde de carbone après intoxication grave : influence de la respiration de l'air ou de l'oxygène additionnés de 5 0/0 d'acide carbonique », *Soc. de biol. de Strasbourg*, 9 janvier 1925, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 92, p. 179.

2. H. WHITE, H. RYFFEL, E. POULTON, W. JOHNSON et A. CHISOLM, « Study of a case of very pronounced Cheyne-Stokes breathing », *Quart. Journ. of med.*, juill. 1914, p. 389, — Pr. MERKLEN, L. AMBARD, A. FROELICH et F. SCHMID ; « Remarques à propos d'un cas de respiration de Cheyne-Stokes », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*, 5 juin 1925, p. 917.

Indirectement, dans les tissus, c'est par l'accroissement de la tension d'acide carbonique qu'on a proposé d'expliquer les effets favorables obtenus contre les accidents de la chloroformisation au moyen de la circulation réduite : celle-ci consiste dans l'application de bandes d'Esmarch à la racine des membres ; si les accidents apparaissent, on retire ces bandes et l'arrivée dans la circulation d'un sang chargé d'acide carbonique fait cesser les accidents (1).

Dans la laryngite tuberculeuse et la bronchite chronique, l'inhalation d'acide carbonique et d'eaux chargées de ce gaz (eau de Seltz, eau d'Ems) diminuerait les sécrétions, stimulerait les muscles bronchiques et exciterait la respiration.

3. — Insufflations sous-cutanées.

Les injections sous-cutanées de gaz, comme moyen thérapeutique, se font surtout avec l'oxygène.

Presque toujours l'oxygène a été employé en nature. Cependant Magi (1908) (2) a injecté de l'eau oxygénée sous la forme d'une solution physiologique d'eau salée additionnée de 5 0/0 d'eau oxygénée à 20 volumes. Il a traité ainsi la fièvre typhoïde au moyen d'injections quotidiennes de 400 centimètres cubes de cette solution, sous la peau ou en lavements. Après une réaction passagère, il a noté une amélioration avec relèvement de la pression artérielle et augmentation de la diurèse et des sudations.

Il convient d'ajouter que l'eau oxygénée ainsi employée doit toujours être diluée, car les préparations trop concentrées dégagent au contact du sang des bulles gazeuses qui forment des embolies capillaires. Avec E. Feuillie, nous avons vu chez des lapins la mort survenir rapidement après injection de ces préparations concentrées (perhydrol) dans les veines : celles-ci s'affaissent aussitôt et sont remplies d'une écume rosée ; même en lavement ou injectée dans une anse intestinale, l'eau oxygénée concentrée et absorbée rapidement par les vaisseaux dégage dans les veines mésoaraïques des bulles gazeuses et l'animal succombe (3).

La pratique de l'injection sous-cutanée d'oxygène pur a été introduite en médecine par Domine (de Valence) qui, ayant par erreur injecté de l'air sous la peau d'un malade atteint de fièvre typhoïde et ayant constaté une amélioration, eut l'idée de renouveler l'injection gazeuse

1. L'acide carbonique augmente le pouvoir bactéricide du sang d'après Hamburger et la stase veineuse par la méthode de Bier agirait en rendant les humeurs plus bactéricides malgré son action défavorable sur la phagocytose.

2. A. MAGI, *Riv. crit. di Clin. med.*, 22 févr. 1908.

3. Ch. ACHARD, « A propos des injections d'eau oxygénée », Soc. de pathol. comparée, 13 avril 1915, *Rev. de pathol. comparée*, avril 1915, p. 8.

avec de l'oxygène pur. La même année (1900), Ewart conclut à la parfaite innocuité de cette méthode. Chabas, puis Domine et Chabas au Congrès de Lisbonne (1906) signalèrent les heureux effets du traitement dans la fièvre typhoïde, la coli-bacillose, les méningites, l'éclampsie, la tuberculose pulmonaire. En France, les injections d'oxygène ont pris place en thérapeutique avec les travaux de Félix Ramond, de Maissonnet, de Sacquépée, de Béraud (1).

La TECHNIQUE est fort simple. On utilise soit les ballons ordinaires d'oxygène, soit des tubes d'oxygène comprimé. Dans le premier cas, il faut exercer sur le ballon une pression assez forte (d'environ 50 centimètres d'eau) ; dans le second, il faut au contraire interposer sur le trajet du tube abducteur une poche élastique de façon à réduire la pression. On peut encore faire dégager de l'oxygène au moyen de tablettes de peroxyde de sodium ou oxylythe, suivant le procédé décrit par Balthazard et Desgrez et proposé par eux pour les scaphandriers. On pourrait employer aussi pour la préparation de l'oxygène l'eau oxygénée du commerce, et le perhydrol qui est à 100 volumes ; mais en aucun cas il ne faudrait injecter telles quelles ces solutions en raison des embolies gazeuses qui pourraient en résulter.

On pourrait à la rigueur adapter simplement au ballon d'oxygène l'aiguille destinée à l'injection ; mais il est préférable d'interposer une soufflerie de thermocautère qui envoie sous la peau l'oxygène à une pression suffisante et permet d'en graduer plus aisément le volume. L'aiguille et le tube de caoutchouc doivent être stérilisés.

Des appareils perfectionnés ont été construits dans ces dernières années pour ces injections.

On pousse l'injection sous la peau de l'abdomen ou de la cuisse, en évitant une piqûre trop superficielle et intradermique ou profonde et intra-musculaire. On doit éviter aussi l'injection dans un pannicule adipeux trop épais, ou dans des tissus œdématisés et surtout dans un vaisseau.

La quantité qu'il convient d'injecter varie entre 1/2 et 4 litres suivant le résultat cherché. F. Ramond a injecté en plusieurs fois jusqu'à 12 litres dans la même journée. Il se produit à la suite des injections une tuméfaction locale, sonore et crépitante, d'emphysème sous-cutané, mais qui se résorbe rapidement et d'autant plus vite que la pression de l'oxygène injecté, la surface d'absorption, l'activité circulatoire sont plus grandes.

1. EWART, « The subcutaneous administration of oxygen », *Brit. med. Journ.*, 13 oct. 1900 ; — CHABAS, Thèse de Valence, 1902 ; — *Congr. internat. de méd.*, Lisbonne, 1906 ; — F. RAMOND, « Injections sous-cutanées d'oxygène », *Progrès méd.*, 3 sept. 1910, 21 oct. 1911 ; — A. BÉRAUD, *Les injections hypodermiques d'oxygène dans le traitement des dyspnées et de l'asphyxie*, Thèse de Paris, déc. 1911 ; — A. MARTINET et F. HECKEL, « Les injections sous-cutanées d'oxygène dans les syndromes hypophysiques », *Presse méd.*, 26 mars 1913, p. 241.

Les EFFETS de ces injections d'oxygène ont été étudiés expérimentalement et cliniquement.

D'après les expériences de F. Ramond et Béraud, dans la poche gazeuse, l'oxygène disparaît progressivement et l'acide carbonique apparaît. Les échanges pulmonaires sont modifiés. L'oxygène de l'air est consommé en moindre proportion. Si les animaux sont placés dans l'air

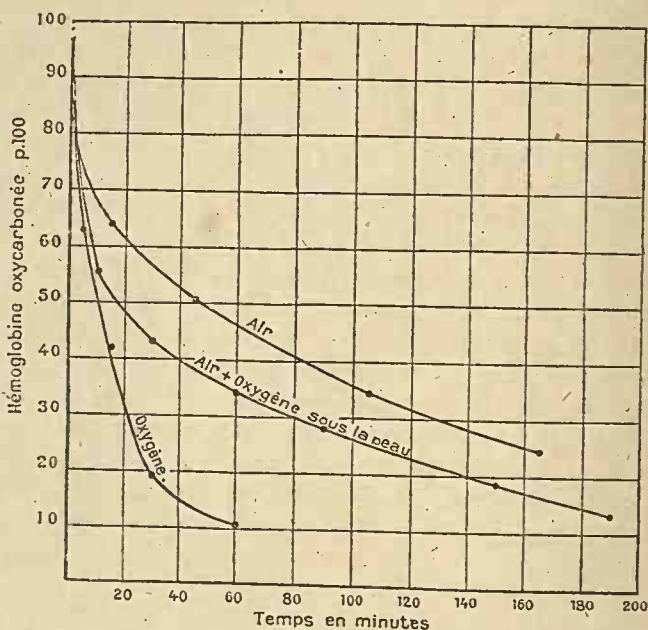


FIG. 21. — Élimination comparée de l'oxyde de carbone dans l'air pur (courbe supérieure), dans l'oxygène pur (courbe inférieure) et dans l'air pur avec injections d'oxygène sous la peau (NICLOUX, NERSON, STAHL et WEILL).

confiné, l'injection d'oxygène élève la proportion de ce gaz dans le sang artériel. On voit donc que l'oxygène introduit est bien utilisé pour l'hématose. D'ailleurs, un animal préalablement injecté d'oxygène résiste mieux qu'un témoin quand on le place ensuite dans l'air confiné ou raréfié, ou qu'on lui comprime la trachée, ou qu'on le soumet à l'action de l'oxyde de carbone.

Chez l'homme, des résultats favorables ont été obtenus dans l'intoxication par l'oxyde de carbone ; mais il ne semble pas qu'ils puissent s'expliquer par le seul effet oxydant du gaz introduit, car la dose de ce gaz était parfois trop petite : c'est sans doute aux effets stimulants de l'oxygène qu'il convient de les attribuer. En tout cas ils sont nettement inférieurs à ceux de l'inhalation d'oxygène pur (1).

1. M. NICLOUX, H. NERSON, J. STAHL et J. WEILL, « Sur l'élimination de l'oxyde

R. Bayeux (1) a fait une série de recherches sur l'emploi des injections d'oxygène contre l'anoxhémie des *allitides*. Un lot de lapins, à 4.300 mètres sur le Mont-Blanc, reçut pendant huit jours une injection quotidienne de 100 centimètres cubes d'oxygène ; le sang artériel de ces animaux était pourpre, tandis que celui des témoins était noirâtre du fait de l'anoxhémie.

Chez l'homme, on constate après les injections que la respiration se ralentit, parfois du tiers ou du cinquième, en même temps qu'elle devient plus ample et plus profonde. Les battements du cœur se ralentissent mais augmentent d'énergie et les bruits sont mieux frappés. L'hématose se fait mieux, car la cyanose périphérique disparaît souvent. La température tombe parfois ; les urines augmentent et il se fait assez souvent une décharge d'urée et une élévation du coefficient azoturique. La viscosité du sang diminue (2). Tous ces signes s'accompagnent d'une sensation de bien-être général et l'on a pu voir même disparaître le coma des diabétiques et des urémiques, mais d'une façon très inconsistante.

Cette thérapeutique a été préconisée surtout dans les *asphyxies* d'origine infectieuse et toxique, dans les affections pulmonaires aiguës et diffuses, l'asystolie, l'emphysème pulmonaire, l'urémie, le diabète, les intoxications par les gaz anesthésiques, l'acide carbonique, l'oxyde de carbone, les gaz délétères.

Personnellement je n'ai pas observé d'effets bien remarquables de cette thérapeutique dans les états asphyxiques des affections pulmonaires et cardiaques, ni dans les intoxications par gaz suffocants au cours de la guerre.

On s'accorde à reconnaître que cette méthode est moins indiquée dans les asphyxies mécaniques, où elle n'est qu'un moyen précaire et ne change rien à la cause des accidents.

Dans le cas de mort apparente du nouveau-né, Jean et Paul Delmas (3) ont conseillé, outre les inhalations classiques d'oxygène, l'introduction de ce gaz par voie rectale.

Ajoutons enfin que R. Bayeux (4) a préconisé le traitement systématique de la tuberculose pulmonaire par les injections d'oxygène.

D'une façon générale on peut dire que l'oxygène, introduit dans

de carbone après intoxication grave : influence des injections sous-cutanées d'oxygène pur », Soc. de biol. de Strasbourg, 9 janv. 1925, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 92, p. 174.

1. R. BAYEUX, *C. R. de l'Acad. des sciences*, 3 juin 1912.

2. A. MARTINET et F. HECKEL, « Les injections sous-cutanées d'oxygène dans les syndromes hyposphyxiques », *Presse médic.*, 26 mars 1913, p. 241.

3. Paul et Jean DELMAS, « Sur l'emploi de l'oxygène pur comme traitement de la mort apparente du nouveau-né », Réun. obstétric. et gynécol. de Montpellier, 7 févr. 1912, *Journ. de méd. de Paris*, 13 juill. 1912, p. 549.

4. R. BAYEUX, « Les injections hypodermiques d'oxygène dans les états asphyxiques », *Congr. internat. de pathol. comparée*, Paris, oct. 1912.

l'organisme par voie extra-pulmonaire, n'est plus soumis pour son absorption aux variations et aux difficultés de la ventilation pulmonaire. Mais il ne s'ensuit pas que son utilisation par les tissus soit assurée pour cela. Il semble bien, d'ailleurs, que les injections d'oxygène agissent plus souvent par leur action stimulante que par leurs effets d'oxydation.

Cordier (de Lyon) a recommandé les *injections d'air* dans le tissu conjonctif pour le traitement des névralgies et surtout de la *scialique*. C'est d'ailleurs dans ce dernier cas qu'il est le plus facile d'injecter des quantités assez importantes de gaz dans le tissu cellulaire voisin du nerf. Cette technique est, au contraire, difficilement réalisable pour des nerfs petits ou situés en des régions pauvres en tissu cellulaire, tels que le trijumeau.

On se sert d'une aiguille longue et fine qu'on implante dans la direction du sciatique et par laquelle on injecte avec la poire du thermocautère une quantité d'air d'un demi-litre environ. Il se produit un emphysème sous-cutané qui atteint parfois le creux poplité, même le mollet : un peu de gêne immédiate peut en résulter, mais quelques frictions et massages suffisent pour faire diffuser l'air et ces injections sont souvent suivies d'un soulagement réel, mais rarement définitif.

Il est peu probable que ces injections agissent par une action analgésique spéciale et le principal effet est sans doute d'ordre mécanique : l'air infiltré entoure le nerf d'un véritable matelas qui le protège contre les chocs et les pressions douloureuses.

C'est une méthode très simple, sans dangers et qui peut rendre de réels services.

Les expériences que nous avons faites avec Léon Binet (1) chez le chien montrent l'extrême diffusion des gaz injectés dans le tissu conjonctif et la nécessité de faire ces injections loin du cou et du bassin, afin d'éviter les accidents de l'emphysème du médiastin et du petit bassin. A l'aide de la radioscopie, Estabial a vérifié les décollements considérables qui peuvent résulter des injections sous-cutanées de gaz.

4. — *Insufflations dans les séreuses.*

L'injection de gaz dans les cavités séreuses a été dans ces derniers temps très étudiée ; elle est actuellement entrée dans la pratique.

Il n'y a pas encore bien longtemps, les cliniciens redoutaient fort l'entrée de l'air dans la plèvre au cours de la thoracentèse. Leur crainte, à vrai dire, n'était pas tout à fait sans fondement, car il s'agissait d'ordinaire de ponctions mal faites et qui, en l'absence des précautions

1. Ch. ACHARD et LÉON BINET, « Étude expérimentale de l'emphysème du médiastin », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 17 déc. 1918, p. 609 ; — M. ESTABIAL, *Considérat. sur quelques points de technique dans les injections sous-cutanées d'oxygène*, Thèse de Paris, 1920.

d'asepsie que l'on prend aujourd'hui, exposaient le malade à la pénétration de souillures dans la séreuse. Certains, comme Delacour (de Rennes) et son élève Lamandé, accusaient même cette entrée de l'air de causer des convulsions épileptiformes (épilepsie pleurale) et la mort subite (1).

Aussi, lorsqu'on proposa d'injecter de parti pris des gaz dans la plèvre pour le traitement des affections de cette séreuse, cette méthode fut-elle une véritable innovation. Tentée d'abord par quelques médecins anglais (Bernet, Pollok, Ewart, Benham) sous le nom de perflation pleurale, elle n'est guère entrée dans la pratique qu'à la suite d'une communication faite en 1888 à l'Académie de médecine par Potain, qui la préconisa pour la cure de l'hydropneumothorax. Le bénéfice de ce procédé consistait à substituer à la masse liquide une masse gazeuse moins gênante, mais capable comme elle d'empêcher les accidents de déplissement du poumon et notamment la réouverture de la fistule pleurale. Le gaz injecté par Potain était de l'air stérilisé par son passage à travers de l'ouate aseptique (2).

Ce traitement de l'hydropneumothorax n'est, de toute évidence, applicable que lorsque la fistule pleurale est fermée; de plus, l'indication d'évacuer le liquide pour lui substituer des gaz ne se pose que si ce liquide est assez abondant pour devenir une gêne. Or ces conditions ne sont pas toujours remplies et les indications de la méthode s'en trouvent nécessairement restreintes.

En ce qui concerne l'application de ce mode de traitement aux pleurésies, Secrétan, ayant vu, pendant une ponction, se produire un pneumothorax spontané qui, non seulement ne fut suivi d'aucun accident, mais facilita même l'écoulement, proposa l'injection gazeuse pour le traitement des pleurésies chroniques séreuses rebelles aux simples ponctions. Puis Picot (de Bordeaux) et son élève Brial (1897) rapportèrent plusieurs exemples de cette pratique et la thèse de Phalip (1899), inspirée par Galliard, conclut qu'elle retarde la reproduction du liquide (3).

A la suite de ces premiers essais, Vaquez et Quiserne (1902) proposèrent d'insuffler de l'air atmosphérique, ou mieux de l'azote qui s'absorbe moins vite, afin de combattre les récidives de pleurésie. La masse

1. CASTIAUX, *Documents pour servir à l'étude de la méthode aspiratrice*, Thèse de Paris, 1873; — LAMANDÉ, *Étude sur les convulsions épileptiformes produites par les injections d'air ou de liquide dans la cavité pleurale*, Thèse de Paris, 1896.

2. POTAIN, « Des injections intra-pleurales d'air stérilisé dans le traitement des épanchements pleuraux consécutifs au pneumothorax », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 24 avril 1888; — Voir aussi : C. COLBERT, *Du pneumothorax spontané à épanchement chez les tuberculeux*, Thèse de Bordeaux, 1914.

3. SÉCRÉTAN, « Contrib. au traitement des épanchements séreux chroniques », *Rev. médic. de la Suisse romande*, juill. 1888, p. 439; — PICOT, *Clin. médic. de Bordeaux*, 1892; — BRIAL, *Action thérapeutique de l'air sur les séreuses*, Thèse de Bordeaux, 1897; — PHALIP, *Du pneumothorax accidentel survenant au cours de la thoracentèse et du pneumothorax artificiel créé par injection d'air ou d'oxygène dans la plèvre*, Thèse de Paris, 1899.

gazeuse, persistant assez longtemps dans la plèvre, exercerait une contre-pression qui mettrait obstacle à la transsudation du liquide (1).

Avec H. Grenet, nous avons employé ce mode de traitement, en 1903, non seulement dans les cas de récurrence, mais aussi dès la première ponction. Il nous a paru, en effet, que le principal avantage de l'insufflation pleurale était d'éviter tout accident de décompression pendant la thoracentèse et de permettre de vider sans danger les plus gros épanchements (2).

Cette pratique a été par la suite appliquée par de très nombreux cliniciens, notamment par Lambrior et Agapi (de Jassy), par Netter, par H. Dufour, par Kuss, par Wenckebach (de Groningue), par Bessel-Lorek (de Halle), par Duballen, par P. Émile Weil qui en a généralisé l'emploi sous le nom de *pneumo-séreuse* (3).

Les gaz injectés dans la plèvre peuvent exercer une double action : microbicide et mécanique. C'est sur la première que comptait Ayerza (de Buenos-Ayres), en choisissant l'oxygène pur au lieu de l'air pour traiter les pleurésies par l'insufflation (4) ; mais les propriétés antiseptiques

1. VAQUEZ et QUISERNE, « Traitement des épanchements pleuraux à répétition par les injections gazeuses », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 23 mai 1902, p. 498 ; — VAQUEZ et LAUBRY, « Pleurésie récidivante », *Ibid.*, 17 avril 1903, p. 429 ; — VAQUEZ, « Traitement des épanchements pleuraux à répétition par les injections gazeuses », *Tribune méd.*, 1908, p. 326 ; — ROUET, *Traitement des pleurésies à répétition par l'injection gazeuse intra-pleurale*, Thèse de Paris, 1902.

2. Ch. ACHARD et H. GRENET, « Sur l'insufflation d'air stérilisé dans les épanchements pleuraux », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 17 avril 1903, p. 430 ; — Ch. ACHARD, « L'insufflation de gaz dans les épanchements liquides de la plèvre », *Sem. méd.*, 16 sept. 1908 ; — « L'insufflation d'air dans le traitement des pleurésies », *Paris méd.*, févr. 1912 ; — « L'insufflation d'air dans la thérapeutique des épanchements pleuraux », *Journ. des Praticiens*, 14 août 1915, p. 513.

3. A. LAMBRIOR, « Présentation de deux malades atteints de pleurésie de nature tuberculeuse traités par injection intrapleurale d'air stérilisé ; indication d'une nouvelle méthode opératoire », *Bull. de la Soc. des médecins et naturalistes de Jassy*, mars 1907, p. 66 ; — A. LAMBRIOR et J. AGAPI, « Contrib. à l'étude du traitement des pleurésies tuberculeuses par injection intra-pleurale d'air stérilisé », *Ibid.*, mai-juin-juill.-août-sept.-oct. et nov.-déc. 1907 ; — NETTER, « Rapport sur un travail de M. Vaquez intitulé : Traitement des épanchements pleuraux récidivants par les injections gazeuses stérilisées », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 6 oct. 1908 ; — DUFOUR, « Du procédé le plus simple pour ponctionner les pleurésies chroniques avec épanchement en laissant entrer l'air dans la plèvre », *Bull. méd.*, 1908, p. 573 ; — KUSS, « Contrib. à l'étude du traitement des pleurésies purulentes récidivantes par les injections intra-pleurales », *Ibid.*, 8 avril 1908 ; — K.-F. WENCKEBACH, *Mitteil. aus den Grenzgebieten der Med. und der Chir.*, 1909, Bd. 19, p. 842 ; — Bessel LOREK, « Punktion und Insufflation als Therapie bei exsudativer Pleuritis », *Zeitschr. f. Tuberk.*, Bd 21 ; — F. DUBALLEN, « Technique pour l'évacuation des épanchements pleuraux avec insufflation simultanée d'un gaz dans la cavité pleurale », *Bull. méd.*, 17 janv. 1914, p. 47 ; — P.-Émile WEIL et LOISELEUR, « Méthode générale d'exploration radiologique dans les épanchements des séreuses », *Presse méd.*, 8 déc. 1917 ; « Résorption de l'air dans les séreuses », *Ibid.*, 6 juin 1918 ; « La pneumoséreuse pleurale ; valeur diagnostique ; thérapeutique », *Journ. méd. franç.*, juill. 1919.

4. BUNGE, *Contrib. al estudio del tratamiento de la tuberculosis de las serosas*, Thèse de Buenos-Ayres, 1901.

de l'oxygène sont insuffisantes pour agir d'une façon vraiment efficace sur les microbes qui se trouvent dans la paroi pleurale. Peut-être ces injections oxygénées conviendraient-elles néanmoins pour certaines pleurésies purulentes et surtout putrides, après évacuation de la séreuse et sous forme d'une sorte d'irrigation de la cavité.

C'est surtout l'action mécanique du gaz injecté qui paraît efficace. D'abord elle maintient la pression dans la cavité. Cette pression maintenue empêche l'afflux du sang dans les parois de la plèvre, autrement dit la congestion *ex vacuo* qui se produit nécessairement après la ponction simple et qui facilite, selon la plupart des auteurs, la transsudation séreuse. A mon avis toutefois cet obstacle mécanique à la transsudation n'a guère qu'une valeur théorique : nombre de pleurésies dont le volume est déjà devenu gênant et dans lesquelles la pression est fort élevée, n'en continuent pas moins de s'accroître, et puis la récurrence de l'épanchement se produit souvent malgré l'insufflation faite dès la première ponction.

L'utilité de cette pression est d'éviter d'abord les accidents de la décompression du poumon : toux, dyspnée, expectoration albumineuse ou même hémorragique, qui surviennent quand le liquide est évacué trop copieusement ou trop vite, ou quand le poumon, cessant d'être comprimé par le liquide, se laisse mal pénétrer par l'air inspiré, soit parce qu'il est sclérosé ou bridé par une coque pleurale, soit parce qu'il est engorgé de sang comme chez les asystoliques. Ces accidents n'étant plus à craindre avec l'insufflation, l'évacuation du liquide peut être complète et c'est sans doute pour ce motif que la récurrence en est moins fréquente et surtout plus lointaine.

Un autre effet utile de l'insufflation pleurale c'est d'empêcher pendant quelque temps de s'accoler les deux feuilletts opposés de la plèvre et de prévenir la formation d'adhérences en laissant à ces feuilletts enflammés le temps de revenir à leur état normal avant de se retrouver en contact.

Enfin un autre effet mécanique de l'insufflation qui me paraît très important, c'est qu'elle permet de décharger le diaphragme d'un poids qu'il n'est pas fait pour supporter. La plupart des épanchements dont on se décide à faire l'évacuation dépassent 2 litres et l'on n'en retire guère par la simple ponction qu'un litre ou un litre et demi, souvent moins, à cause des quintes de toux et des menaces d'accidents qui font prudemment mettre fin à la thoracentèse. Or, avec la sécurité que donne l'injection de gaz, on peut aller au delà et alléger beaucoup plus le diaphragme. La dyspnée s'en trouve ainsi beaucoup plus améliorée que par la rentrée de l'air dans les alvéoles ou le retour des organes déplacés à leur position normale. Ce qui le prouve, c'est que, dans le cas de pleurésie purulente tuberculeuse, alors que le poumon, rétracté de longue date, est incapable de reprendre son volume et de redevenir perméable à l'air inspiré, l'évacuation totale du liquide et son remplacement par des gaz

n'en procure pas moins au malade un soulagement très grand de la dyspnée. Ce n'est pas non plus le déplacement des organes voisins par les gros épanchements qui cause des accidents et contribue beaucoup à produire la dyspnée, car ce déplacement peut persister après l'insufflation gazeuse sans empêcher le soulagement de se produire. J'ai publié avec E. Welter (1) l'observation d'un malade dont le cœur était resté très dévié à droite après une ponction pleurale suivie d'insufflation d'air : or la dyspnée avait disparu, encore bien que le poumon fût reste affaissé, sclérosé et en grande partie opaque aux rayons X.

Accessoirement enfin, l'insufflation de gaz peut être encore utile au cours de la thoracentèse pour faciliter l'écoulement de certains épanchements qui se vident mal. Aussi Dufour et Foix (2) l'ont-ils recommandée pour évacuer les épanchements dits bloqués, dont l'aspiration est gênée par suite de la sclérose pleurale et du défaut d'ampliation pulmonaire : l'élévation de pression produite par l'injection d'air dans la cavité pleurale en chasse véritablement le liquide.

L'effet mécanique de l'insufflation est mieux assuré par l'air que par l'oxygène pur, parce que ce dernier gaz se résorbe plus vite. Certains auteurs préfèrent même l'azote à l'air atmosphérique, parce qu'il se résorbe encore plus lentement. Mais il faut, pour se le procurer et pour l'injecter, une préparation spéciale et un appareil *ad hoc*, tandis que l'air est à la portée de tous et peut même être injecté sans dispositif particulier. En outre, nous savons que, quel que soit le gaz injecté, les échanges en modifient rapidement la composition, de sorte que la supériorité de l'azote pur est un peu illusoire, comme je l'ai fait remarquer (3).

On a imaginé divers appareils pour injecter les gaz et les stériliser par filtration à travers l'ouate. Comme je l'ai fait voir, on peut se passer de cette précaution, l'air se dépouillant de ses microbes en traversant des tubes humectés, comme dans les expériences bien connues de Pasteur. Il suffit d'avoir une pompe aspirante et foulante et, à l'aide de l'appareil Potain, on aspire le liquide et on refoule de l'air alternativement. Les sensations du malade, celle de tiraillement intra-thoracique notamment, indiquent le moment où il convient d'arrêter l'aspiration pour faire l'insufflation.

Il résulte des recherches radiologiques de P.-Emile Weil et Loiseleur que le traitement des pleurésies séro-fibrineuses par l'insufflation pro-

1. CH. ACHARD et E. WELTER, « Déviation persistante du cœur à droite après la ponction d'un épanchement pleural gauche, suivie d'insufflation gazeuse. Remarques sur la disparition des troubles fonctionnels », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 19 févr. 1915, p. 129.

2. DUFOUR et FOIX, « Évacuation en une seule séance de 3 litres 1/2 de liquide d'une pleurésie chronique par insufflation d'air dans la plèvre », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 12 oct. 1906, p. 925.

3. *Loc. cit.*, *Paris méd.*, 1912.

cure une guérison plus rapide que les autres moyens et évite dans une proportion plus grande les séquelles d'adhérences.

L'insufflation pleurale ne convient pas seulement aux pleurésies séro-fibrineuses, mais aux épanchements liquides de toutes sortes, hémorragiques et purulents. Des résultats particulièrement favorables ont été rapportés en ce qui concerne les pleurésies purulentes par Wenckebach (1909), par Dumarest et Murard (1911), par P.-Emile Weil et Loiseleur. Dans les hémothorax traumatiques, l'insufflation a été appliquée aussi avec avantages par Morelli, par Bernabeo, par P.-Emile Weil et Loiseleur (1).

Les pleurésies circonscrites peuvent aussi bénéficier de l'insufflation gazeuse, quand elles se sont ouvertes par vomique ; mais, en pareil cas, ce n'est pas dans la cavité de l'épanchement que se fait l'injection de gaz : c'est dans la grande cavité pleurale. L'affaissement du poumon qui en résulte vide par expression le contenu de la vomique et facilite la cicatrisation de la poche. P.-Emile Weil a systématiquement appliqué avec succès cette pratique de la pneumo-séreuse aux pleurésies enkystées, aux abcès du poumon, et même aux foyers de gangrène pulmonaire, à la bronchectasie.

Mais c'est surtout à la cure de la tuberculose pulmonaire qu'a été appliquée depuis Forlanini (1894) la méthode du *pneumothorax artificiel* ou de la *pneumo-séreuse*.

Elle a pour point de départ une remarque faite depuis longtemps par les cliniciens qui voyaient, dans le poumon tuberculeux comprimé par un épanchement pleurétique ou un pneumothorax spontané, les lésions s'arrêter, ou progresser moins rapidement que dans le côté opposé. En produisant de parti pris l'affaissement du poumon par l'introduction de gaz dans la plèvre et en maintenant ce gaz pendant fort longtemps, on peut espérer placer le poumon tuberculeux dans des conditions plus favorables à l'arrêt du processus morbide, parce qu'on l'immobilise,

1. WENCKEBACH, *loc. cit.* ; — F. DUMAREST et Ch. MURARD, Soc. d'études scientif. de la tuberculose, 21 mars 1912 ; — P.-Émile WEIL et LOISELEUR, « Le traitement médical des pleurésies purulentes », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 2 mai 1919, p. 387 ; — BERNABEO, *Rif. med.*, 19 avril 1919 ; — P.-Émile WEIL et LOISELEUR, « La pneumoséreuse pleurale thérapeutique dans les hémothorax traumatiques », *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 23 mai 1919, p. 494 ; — P.-Émile WEIL et ROSENTHAL, « Le pneumothorax artificiel en dehors de la tuberculose », *Journ. méd. franç.*, mai 1920 ; — P.-Émile WEIL, « Traitement de la gangrène pulmonaire par production de pneumothorax », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 29 oct. 1918 ; — A. DE VERBIZIER et LOISELEUR, « Gangrène pulmonaire traitée et guérie par le pneumothorax artificiel », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 6 déc. 1918, p. 1139 ; — E. RIST, « Un cas de bronchectasie guérie par le pneumothorax artificiel », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 4 juill. 1919, p. 652 ; — P.-Émile WEIL, « Le pneumothorax artificiel dans la dilatation des bronches », *Ibid.*, p. 656 ; — W.-D. TEWKSBURY, *New-York medic. Journ.*, 1^{er} nov. 1919.

qu'on vide le contenu bronchique et celui des excavations, qu'on réduit au minimum l'irrigation sanguine et le transport des germes infectieux par les lymphatiques.

Mais il est certain que cette « collapsothérapie » ne saurait convenir

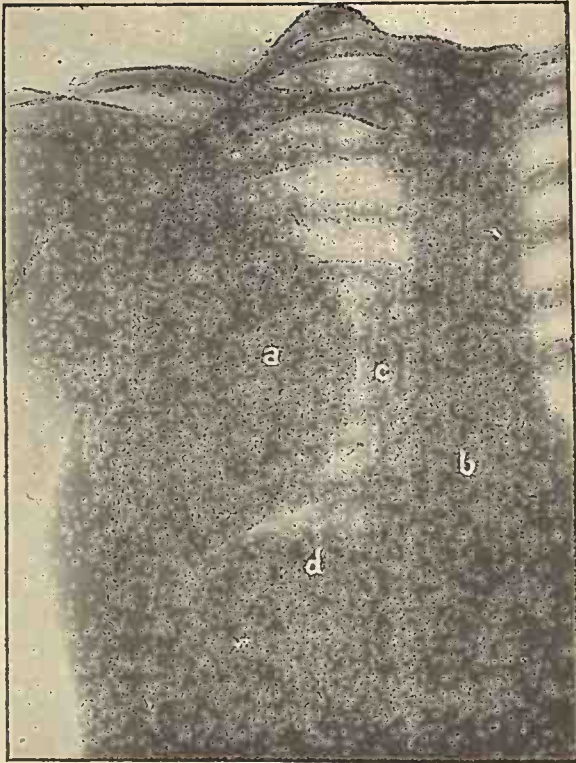


FIG. 22. — Pleurésie axillaire droite avant ponction.
(P.-Émile WEIL et LOISELEUR).

a, ombre de la poche pleurale avant ponction ; b, cœur ; c, ganglions hilaires ; d, coupole diaphragmatique.

aux cas dans lesquels les lésions sont bilatérales, subissent des poussées de généralisation, ni à ceux dans lesquels la plèvre est le siège d'adhérences qui empêcheraient le collapsus du poumon (1).

Au moyen d'une canule spéciale, et notamment de celle de Kuss, on perfore lentement la paroi thoracique et l'on vérifie, à l'aide d'un manomètre relié au tube que porte la canule, que la pression baisse légèrement, ce qui indique la pénétration dans la plèvre. On peut alors

1. Cependant la bilatéralité n'est pas toujours une contre-indication formelle. On a même pu pratiquer successivement des deux côtés le pneumothorax artificiel.

insuffler le gaz. Par des insufflations ultérieures, devenues plus faciles, puisque les deux feuillets de la plèvre sont décollés par l'air, on entretient la masse gazeuse (1).

Le pneumothorax artificiel trouve encore une indication comme

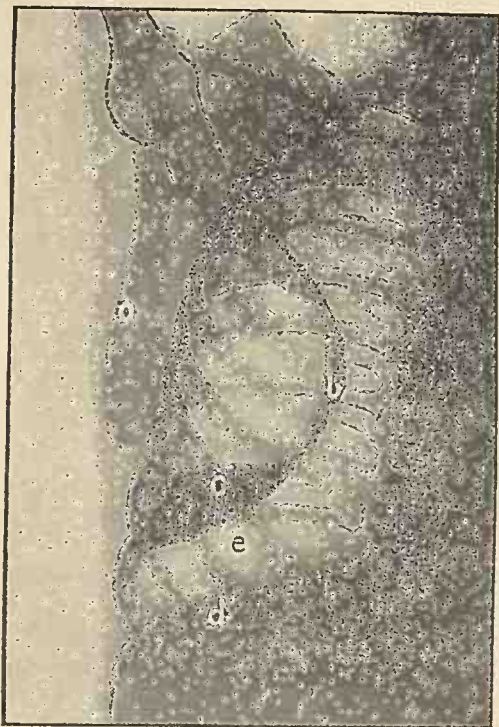


FIG. 23. — Pleurésie axillaire droite après ponction et injection d'air (pneumo-séreuse). Même cas que la figure 22 (P.-Émile WEIL et LOISELEUR). a, pneumothorax; b, coque pleurale; c, liquide résiduel; d, coupole diaphragmatique; e, base pulmonaire; O, omoplate à 45°.

moyen d'urgence en cas d'hémoptysie abondante : l'affaissement du poumon entraîne celui du vaisseau qui saigne (2).

L'insufflation gazeuse a encore été faite dans d'autres cavités séreuses, dans le péricarde (3), dans le péritoine et même dans les syno-

1. Voir sur ce sujet : PIÉRY et LE BOURDELLES, *La pratique du pneumothorax en physiothérapie* (2 vol. de l'Encyclop. scientif. Léauté); et l'article de J. BERTIER (de Grasse), *Traité de pathol. médic. et de thérap. appliquée* de E. SERGENT, L. RIBADEAU-DUMAS et L. BABONNEIX, t. XVII, 1920.

2. CICCONARDI, *Rif. med.*, 1919, n° 8.

3. P.-Émile WEIL et LOISELEUR, « Contrib. à l'étude de la péricardite tuberculeuse. Insufflation d'air dans le péricarde. Pneumopéricarde et hydropneumopéricarde artificiels », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 27 oct. 1916, p. 1715.

viales articulaires, le tissu conjonctif circumrénal et les espaces sous-arachnoïdiens.

D'une façon générale, la méthode de la *pneumo-séreuse* peut être employée, non seulement comme moyen thérapeutique, mais aussi comme moyen de diagnostic. J'ai proposé en 1901, pour faire le diagnostic entre l'abcès volumineux du foie et la pleurésie de la base droite, d'injecter dans la cavité ponctionnée de l'air et d'examiner aux rayons X si la poche gazeuse ainsi formée est au-dessus ou au-dessous du diaphragme. Appliquée dans des cas extrêmement variés par P.-Émile Weil, ce procédé rend de grands services pour localiser par l'examen radioscopique des pleurésies limitées; des foyers pulmonaires de diverses natures. Dans le péritoine, l'injection gazeuse permet aussi de ne fournir que l'image des organes pleins (1).

Il peut y avoir intérêt, quand on pratique la *pneumo-séreuse* en vue d'un diagnostic radiologique, de ne distendre la cavité que le temps nécessaire à l'examen. Il sera préférable alors, au lieu d'air, d'injecter du gaz carbonique pur ou mélangé à 1/5 d'oxygène dont la résorption est beaucoup plus rapide et peut être à peu près complète en moins d'une heure (2).

C'est surtout pour la cavité péritonéale que cette technique est précieuse (3).

Toutes ces insufflations commandent une certaine prudence. La mort a quelquefois été la conséquence du *pneumo-péritoine* et même des insufflations dans le tissu circumrénal, dans l'estomac et dans le côlon. Bingel a rassemblé 9 cas de mort consécutive à l'insufflation de gaz dans le canal rachidien et les ventricules cérébraux (4). Aussi préfère-t-on, pour le diagnostic radiologique du siège des lésions vertébrales et des compressions médullaires, employer le procédé inverse qui consiste, non à injecter un gaz transparent, mais un liquide opaque aux rayons X, le lipiodol.

5. — *Emploi local de l'oxygène et de l'acide carbonique.*

Une mention spéciale doit être réservée à l'emploi des gaz comme topiques.

1. Ce procédé a été appliqué aux synoviales articulaires, moins pour le traitement que pour le diagnostic préalablement à la radiographie. WERNDORFF et ROBINSON, *Verhandl. d. ges. Orthop.*, 1905; — HOFFA, *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1904 et 1905; — MARTINA, *Deutsch. Zeitschr. f. Chir.*, Bd 88, p. 369; — PRAT, *Bull. et Mém. de la Soc. de Chir.*, mai 1920; — J. TERRACOL et L.-J. COLANERI, « La pneumoséreuse articulaire », *Presse médic.*, 18 sept. 1920, p. 655.

2. R. COLIEZ, *Le pneumopéritoine artificiel en radiodiagnostic*, Thèse de Paris, 1921.

3. I. LACAYO, *Le radiodiagnostic par les insufflations abdominales*, Thèse de Paris, 1923.

4. Ad. BINGEL, *Mediz. Klin.*, 13 mai 1923.

C'est surtout à cause de ses propriétés antiseptiques que l'oxygène a été utilisé en applications locales. Thiriart (de Bruxelles), en 1899, traitait par un courant continu d'oxygène les foyers infectés suppurés ou gangréneux et surtout les anthrax. Weiss et Sencert (1910), Banzet (1911) ont également obtenu de bons résultats en faisant de véritables lavages à l'oxygène dans les péritonites septiques (1). Le mécanisme de cette action est complexe : à l'action mécanique du courant gazeux qui opère une sorte de drainage, s'ajoutent le pouvoir antiseptique de l'oxygène sur les microbes anaérobies, l'atténuation des poisons et toxiques, enfin la suractivité de la diapédèse et des propriétés leucocytaires.

Il ne semble pas, comme nous l'avons noté plus haut, que dans les pleurésies tuberculeuses, l'injection d'oxygène pur agisse autrement que par son action mécanique et soit préférable à celle d'air ou d'azote, dont la résorption plus lente est même plus favorable.

Cette pratique était douloureuse et difficilement applicable. L. Dekeyser (2) a conseillé plus récemment les injections répétées de 2 à 10 fois par jour, dans les furoncles et anthrax, à l'aide d'aiguilles mousses, pendant quelques minutes chaque fois.

Les propriétés anesthésiques de l'acide carbonique ont été aussi utilisées pour calmer les douleurs des brûlures (Ingenhousz), celles du cancer utérin (douches vaginales d'acide carbonique), celles des affections gastriques (ingestion d'eau de Seltz, de potion de Rivière, de champagne).

L'action stimulante de l'acide carbonique à faibles doses sur la contraction des fibres lisses, démontrée *in vitro* sur les muscles placés dans le liquide de Ringer chargé d'acide carbonique, expliquerait l'effet du lavement d'eau de Seltz dans les cas de constipation rebelle, d'engouement et d'occlusion de l'intestin.

6. — Injections d'oxygène dans le sang.

Grâce à sa grande solubilité, l'oxygène a pu être injecté dans le sang, avec une innocuité relative, pourvu que l'injection fût très lente, afin d'éviter les embolies gazeuses.

Les premières expériences sur ce sujet ont été faites par Nysten (1811) et par Demarquay (1865). Plus récemment elles ont été répétées chez l'animal par Gartner et par Stuertz et chez l'homme par Mariani (1902) et par Neudörfer (1905) (3).

1. WEISS et SENCERT, *Rev. de chir.*, avril et mai 1910 ; — S. BANZET, « De l'insufflation continue d'oxygène dans le traitement des péritonites généralisées », *Presse médic.*, 1^{er} févr. 1911.

2. LÉON DEKEYSER, « L'oxygène dans le furoncle et l'anthrax », *Bruzelles médic.*, 17 mai 1923.

3. G. GARTNER, « Ueber intravenöse Sauerstoffinfusion », *Allgem. Wiener med.*

Pierre Delbet et Mocquot (1) ont injecté sans inconvénient au chien 10 centimètres cubes d'oxygène par kilogramme et par minute.

Fitz Patrick et Atkinson (1910) (2) ont signalé les bons effets de ces injections intra-veineuses d'oxygène dans les intoxications par l'éther et l'oxyde de carbone et dans les anémies.

Cette méthode, qui n'est pas exempte de dangers, ne paraît pas avoir d'avantages particuliers sur les autres modes d'introduction de l'oxygène.

L'acide carbonique, encore plus soluble, pourrait être aussi employé;

R. Bayeux (3) a pu injecter dans la veine fémorale $\frac{1}{3}$ du poids du corps d'oxygène par kilogramme et par heure chez le chien, et $\frac{1}{80}$ du poids du corps d'acide carbonique chez le lapin.

Zeitung, 1902, nos 22 et 23; — E. STUERTZ, « Ueber intravenöse Sauerstoffinfusion », *Zeitschr. f. diät. u. physik. Therapie*, 1903-1904; — F. MARIANI, « Le iniezioni endovenose di ossigeno nell' uomo », *Gazz. d. Ospedali*, 1902, n° 84; — NEUDORFER, « Zur intravenösen Sauerstoffinfusion », *Wien. klin. Wochenschr.*, 1905, n° 4.

1. P. DELBET et MOCOQUOT, « Recherches expérimentales sur les injections de gaz dans les veines », *Rev. de chir.*, 10 mars 1908, p. 281.

2. Ch. FITZPATRICK et ATKINSON, *New-York medic. Journ.*, 1910, n° 22.

3. R. BAYEUX, « Résistance comparative du chien et du lapin aux injections intra-veineuses d'acide carbonique », *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1913, t. 156, p. 1482.

DEUXIÈME PARTIE

ÉCHANGES HYDRIQUES

CHAPITRE PREMIER

PHYSIOLOGIE

I

RÔLE ET RÉPARTITION DE L'EAU DANS L'ORGANISME

L'eau dans l'organisme joue un rôle dont l'importance ressort déjà du taux où elle s'y trouve : elle forme, en effet, les deux tiers environ des humeurs et des tissus. Mais cette importance de l'eau ne vient pas seulement de ce qu'elle prend part à la *composition des humeurs et des tissus*. L'eau assure dans l'organisme une *fonction mécanique* de protection. En imbibant les tissus, elle en maintient la mollesse et la souplesse. En remplissant les interstices des cellules, des tissus, des organes, elle matelasse, en quelque sorte, les parties fragiles, qu'elle environne d'une couche protectrice. C'est ainsi que les organes délicats, tels que les centres nerveux, les appareils sensoriels de la vue et de l'ouïe, sont protégés par le liquide céphalo-rachidien et les liquides qui le prolongent, milieux de l'œil et humeurs de l'oreille interne ; c'est ainsi que le fœtus est protégé par le liquide amniotique. L'eau des sérosités facilite le glissement des organes soumis à des frottements répétés, comme le cœur, le poumon, les viscères abdominaux, les articulations, les tendons.

De plus, l'eau prend part aux *échanges nutritifs*. Elle dissout les substances solubles et leur permet d'agir, conformément au vieil adage salernitain : *corpora non agunt nisi soluta*. Les gaz eux-mêmes n'interviennent dans les échanges qu'à la faveur de leur dissolution dans les plasmas et sérosités. Dans les tissus, c'est entre ces gaz dissous dans les milieux liquides que s'accomplissent les échanges gazeux de l'hématose ; dans les poumons, c'est entre ces gaz dissous dans le plasma sanguin et l'air alvéolaire que se font les échanges respiratoires. Les globules rouges n'interviennent que d'une manière médiate en tant que réserve d'oxygène, et de même les carbonates en tant que réserve d'acide carbonique.

L'eau n'est pas seulement le véhicule des substances qui participent aux échanges nutritifs ; elle joue son rôle dans les phénomènes chimiques de la nutrition qui comportent des réactions d'hydratation et d'hydrolyse (hydratation avec dédoublement). Elle est incorporée à certains principes constituants des tissus, en liaison physico-chimique plus ou moins stable. Les colloïdes desséchés absorbent et fixent une certaine quantité d'eau : le glycogène, par exemple, en retient 3 ou 4 fois son poids et sa formation par le glycose fixe dans sa molécule 9 fois son poids d'eau. La gélatine et la fibrine sèches absorbent respectivement 25 et 40 fois leur poids d'eau pure.

C'est par leur dilution dans l'eau que les sels subissent une dissociation électrolytique et libèrent leurs ions, qui sont les véritables agents des réactions chimiques.

Enfin, en s'évaporant à la surface du corps, l'eau produit une réfrigération qui concourt à la *régulation de la température*. L'élimination d'un litre d'eau sous forme de vapeur soustrait à l'organisme 580 calories.

Il est remarquable, d'ailleurs, que la teneur en eau des diverses humeurs et des divers tissus ne varie presque pas dans l'état physiologique, malgré les entrées et sorties très variables qui se produisent presque à tout moment. Il existe donc une véritable *régulation* de la masse d'eau qui circule dans l'organisme.

L'eau est très inégalement répartie entre les divers organes soit à l'intérieur des cellules, soit autour d'elles. Chez les êtres unicellulaires, elle n'existe que dans le plasma cellulaire ; chez les êtres pluricellulaires elle circule, en outre, dans les interstices des éléments ; enfin dans les organismes les plus élevés elle se collecte, se draine et se répand au moyen d'un système vasculaire clos, sanguin et lymphatique (1).

L'eau qui prend part à la constitution des tissus et des humeurs se partage dans les organismes supérieurs en 3 parties :

1° *L'eau incorporée aux tissus (eau de constitution) ;*

2° *L'eau vasculaire* qui circule dans un système clos de vaisseaux sanguins et lymphatiques (*eau de circulation*) ;

3° *L'eau lacunaire*, épanchée dans les interstices des cellules, les fentes des tissus, les espaces séparant les organes, les cavités séreuses, petites ou grandes (*eau de soutien et de réserve*).

La quantité absolue d'eau contenue dans ces trois grands départements peut varier notablement, mais non la proportion relative d'eau des cytoplasmes et des milieux liquides. L'eau de constitution des cellules n'augmente sa masse totale que quand les cellules s'accroissent en nombre ou en volume, ce qui fait que ses variations ne sont pas considérables ni rapides. Il n'en est pas de même de l'eau vasculaire et

1. Voir Ch. ACHARD, *Aperçu de la physiologie et de la pathologie générales du système lacunaire*, Paris, 1924.

surtout lacunaire. La masse du sang peut varier assez notablement, mais est ramenée d'ordinaire assez vite à la normale par le fait des éliminations extérieures et d'une véritable élimination à l'intérieur qui consiste en une extravasation dans le système lacunaire. Aussi est-ce surtout ce dernier dont la masse liquide peut offrir les variations les plus importantes et les plus durables ; il peut, grâce à l'extensibilité de ses mailles et de ses cavités, former un lieu de dépôt et de réserve liquide fort précieux pour la régulation non seulement de l'eau mais des substances qu'elle dissout. Dans les conditions physiologiques, les variations de la masse totale de l'eau, liées à celles de l'alimentation, de l'exercice musculaire, de la calorification, ne dépassent guère 500 grammes par jour.

La teneur en eau des différents tissus et humeurs est diverse. Le squelette est moins riche en eau que les parties molles, exception faite du tissu adipeux qui est assez pauvre en eau (10 à 20 0/0).

Teneur en eau des tissus et humeurs d'après LEVY, chez un suicidé :

Muscle	72,2 0/0	} Par rapport à la masse totale de l'eau contenue dans l'organisme :	Sang	4,7 à 9 0/0
Cœur.....	74,8 —		Peau	6,6 à 11 —
Poumon.....	80 —		Viscères.....	11,4 —
Foie.....	60,6 —		Muscle.....	47,7 à 51 —
Rate.....	78,4 —			
Rein	75,6 —			

d'après BECHHOLD :

Rein	79	à	83	0/0
Foie.....	78	à	79,8	—
Poumon.....	78	à	79	—
Rate.....	75,8	à	86	—
Cerveau	75	à	82	—
Muscle	73	à	87	—
Squelette	22	à	34	—
Sang complet	78,9			—
Plasma sanguin	89,8			—
Globules rouges	63			—
Lymphé.....	95			—

Répartition de la masse totale d'eau de l'organisme entre les divers organes d'après VOLKMANN :

Muscle	50,8	0/0
Squelette	11,25	—
Peau	6,6	—
Sang.....	4,7	—
Intestin	3,2	—
Foie.....	2,8	—
Cerveau	2,7	—
Poumon.....	2,4	—
Tissu adipeux	2,3	—
Rein	0,5	—
Rate.....	0,4	—
Autres tissus	11	—

L'eau forme environ les 6/10 du poids du corps. Les muscles et la peau contiennent à eux seuls plus de la moitié de cette masse (57,40/0). Chez le chien, W. Engels trouve que les muscles renferment 47,74 de l'eau totale, la peau 11,58 et le reste des tissus 40,68 0/0.

Chez le fœtus, et d'une manière générale dans les tissus jeunes, la proportion de l'eau est plus élevée :

Teneur en eau du corps humain à différents âges, d'après Aron (1).

Embryon humain de 1 mois 1/2.....	97,54 0/0
— — 4 —	91,38 —
— — 8 —	82,90 —
Nouveau-né à terme.....	71,20 —
— de 56 jours.....	70,15 —
Adulte (moyenne)	64,50 —

Aussi le besoin d'eau est-il plus grand chez le nourrisson que chez l'adulte (Camerer). Tandis que l'adulte absorbe par jour et par kilogramme 35 grammes d'eau, le nourrisson, d'après Benedict et Atwater en absorbe 140. Il en élimine 148, de sorte que le complément est fourni par l'eau des oxydations organiques. De plus, une partie de l'eau formée est retenue pour les besoins de la croissance du corps.

Si l'on injecte de l'eau salée isotonique dans les veines d'un chien on voit l'eau s'accumuler temporairement, surtout dans les muscles et la peau. C'est ce que montre une expérience d'Engels (2) :

Injection de 1.159 centimètres cubes d'eau salée isotonique dans les veines :

<i>Élimination..</i>	}	299 gr. dans l'urine
		10 — dans l'exhalation pulmonaire.
		40 — dans l'estomac.
		3 — dans le péritoine.
		352 gr.
<i>Rétention ..</i>	}	807 gr. dont
		67,89 0/0 dans les muscles.
		17,75 — la peau.
		1,55 — le sang.

La teneur en eau du sang n'avait presque pas augmenté (1,92 0/0 de plus seulement).

1. H. ARON, « Biochemie des Wachstums », in OPPENHEIMER, *Handb. der Biochemie*, 1913.

2. W. ENGELS, « Die Bedeutung der Gewebe als Wasserdepots », *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak.*, 1904, Bd 51, p. 346.

CIRCULATION DE L'EAU DANS L'ORGANISME

A. — *Origines de l'eau. — Source exogène et source endogène.*

Le renouvellement de l'eau dans l'organisme se fait surtout par les *apports extérieurs*, c'est-à-dire par le canal alimentaire ; mais l'eau provient aussi d'une *source endogène*, car la désintégration des substances ternaires qui pénètrent dans l'organisme ou qui s'y forment en libère une certaine quantité.

A. — *Source exogène.* — Les *aliments* et les *boissons* fournissent à l'organisme la majeure partie de l'eau dont il a besoin.

Les aliments solides sont pour la plupart riches en eau ; ils donnent environ 60 0/0 de l'eau de source exogène ; leur teneur en eau varie de 75 à 80 0/0, à l'état frais ; elle est d'autant moins élevée qu'ils renferment plus de graisse.

Les boissons forment l'appoint de l'eau exogène, dans la proportion d'environ 40 0/0, soit 900 centimètres cubes à 1 litre par jour. D'après A. Gautier, la ration quotidienne d'eau d'un habitant de Paris serait de 11,326. A Munich, Forster l'évalue entre 2.300 et 3.500 centimètres cubes. Atwater et Benedict la calculent à 2.290 centimètres cubes au repos et 3.700 centimètres cubes en période de travail.

Par la voie pulmonaire il ne paraît pas se faire d'absorption de vapeur d'eau ; mais dans une atmosphère saturée de vapeur d'eau, les poumons en exhale moins, de sorte que la réduction de la perte peut produire un accroissement de l'eau qui reste dans l'organisme.

On a beaucoup discuté la question de l'absorption d'eau par la peau saine. Des pesées très minutieuses montrent que certains sujets augmentent légèrement de poids après un bain prolongé et froid, car dans un bain chaud, la sudation fait diminuer le poids. En réalité, le tégument, protégé par un épiderme enduit de corps gras, ne se laisse guère imbiber par l'eau ; peut-être seulement les orifices cutanéomuqueux peuvent-ils en absorber une faible quantité ; de plus l'épiderme peut se macérer et se laisser gonfler par l'eau et en retenir ainsi mécaniquement sans la laisser passer dans la circulation. Pratiquement, en somme, un tégument intact n'absorbe pas l'eau.

B. — *Source endogène.* — A l'intérieur de l'organisme, de l'eau se forme par la *désassimilation*. La désintégration des hydrates de carbone, si elle était parfaite, ne donnerait théoriquement que de l'eau et de l'acide carbonique. Il en serait de même de celle des corps gras. La dislocation des protéiques fournit de l'eau par l'intermédiaire du gly-

cose et des corps gras formés ; elle libère, en outre, de l'hydrogène qui, par oxydation, forme de l'eau.

C. Voit a calculé que la combustion des aliments dans l'organisme fournit $\frac{1}{6}$ de l'eau éliminée par l'homme. Pour Magnus Levy, la combustion des aliments d'un régime mixte fournit 12 grammes d'eau pour 100 calories produites, Atwater et Benedict évaluent la quantité d'eau produite en vingt-quatre heures par la combustion des aliments à 270 grammes au repos et 470 grammes quand il y a travail.

Lorsqu'on nourrit un chien avec une ration de viande et qu'on y ajoute du sucre, on constate qu'il augmente de poids plus que si l'on ajoute à la viande une quantité isodynamique de saindoux. Chauveau (1), pour interpréter ce résultat, pensait que le sucre était utilisé mieux et plus économiquement que la graisse. Mais, en réalité, l'augmentation du poids est due à la rétention d'eau. Il se produit, en effet, par le régime hydrocarboné, une rétention d'eau, comme l'ont vu Benedict et Milner, Atwater et Benedict. La formation de glycogène, ainsi que l'a fait remarquer N. Zuntz (2), fixe 3 à 4 fois son poids d'eau d'imbibition, de sorte que, pour le gain d'un gramme de poids, l'organisme n'emmagasine qu'une calorie. En outre, avec l'alimentation hydrocarbonée et notamment avec le saccharose, se produit dans l'intestin un afflux d'eau venue du sang. Enfin les hydrates de carbone, ajoutés à la ration carnée d'un chien, provoquent, comme l'a constaté Ambard, une soif digestive qui accroît l'entrée de l'eau dans l'organisme.

B. — Fixation de l'eau.

L'eau qui pénètre ou se forme dans l'organisme peut se fixer dans les tissus suivant différents modes.

L'un correspond au phénomène chimique de l'*hydratation*, c'est-à-dire d'une combinaison stable de la substance hydratée avec l'eau. Mais ce terme d'hydratation est le plus souvent employé dans un sens différent par les physiologistes et, lorsqu'on dit qu'un organe s'hydrate, il ne s'agit pas toujours d'un phénomène chimique, mais le plus souvent d'une simple fixation d'eau sous forme de réserve, sans même que cette eau soit vraiment incorporée à la substance des tissus, en tant qu'eau de constitution.

1. CHAUVEAU, « Comparaison du pouvoir thermogène ou dynamogène des aliments simples avec leur pouvoir nutritif », *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1897, t. CXXV, p. 1070.

2. N. ZUNTZ, « Ueber die Beziehung zwischen Wärmewerth und Nährwerth der Kohlenhydrate und Fette », *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1898, p. 267 ; « Zur Erklärung der Versuchergebnisse von Chauveau über die Minderwertigkeit der Fette Kohlenhydrate gegenüber als Energiespender bei Muskelarbeit », *Biochem. Zeitschr.*, 1912, Bd 44, p. 290.

L'*imbibition* est un autre mode de fixation de l'eau dans l'organisme ; c'est un phénomène purement physique. Il consiste en la pénétration de l'eau par capillarité à travers les pores des membranes. Cette eau d'imbibition peut se détacher facilement des tissus imbibés.

L'*hydrosyntasie* est un phénomène physico-chimique. Elle consiste dans le gonflement de certaines substances par l'eau qu'elles attirent. Ces substances correspondent à ce qu'on appelle les gels colloïdaux, dont le type est la gélatine. Il ne s'agit pas d'imbibition, de pénétration dans des pores, mais bien d'un véritable changement de constitution. L'hydrosyntasie peut se produire avec une force considérable (1), parfois plus grande que celle de l'imbibition, et qu'on a pu évaluer à 40 atmosphères par centimètre carré. Elle dépasse aussi quelquefois celle de la pression osmotique et l'on peut voir des solutions dans lesquelles on a plongé certains gels se concentrer, parce que ces gels attirent à eux plus d'eau que de molécules dissoutes. L'hydrosyntasie se fait avec une vitesse décroissante : d'abord très rapide, elle se ralentit bientôt. Cette vitesse est surtout grande quand il s'agit de lames très minces. Les électrolytes exercent une grande influence sur l'hydrosyntasie (Hilmeister), et c'est précisément le cas des enveloppes cellulaires. Certains sels la favorisent, d'autres la gênent ; les acides et les bases l'augmentent dans des proportions considérables (Fischer), ce qui tient à la présence d'ions H^+ et OH^- ; la gélatine desséchée, qui augmente 7 ou 8 fois (25 au maximum) de poids dans l'eau distillée, subit un accroissement 50 fois plus grand dans l'eau faiblement acidulée. Les bases sont moins actives que les acides. Les acétates et les tartrates diminuent l'hydrosyntasie. Dans les sels, ce sont les ions négatifs qui sont les plus actifs. En solution neutre, le chlorure de sodium favorise l'hydrosyntasie proportionnellement à sa concentration jusqu'au taux de 13,8 0/0 : au delà, il la contrarie. Quant aux corps non électrolytes, leur influence est très variable.

A vrai dire, on ne distingue plus aujourd'hui aussi nettement l'hydrosyntasie de l'imbibition et l'on considère surtout l'*hydrophilie* des colloïdes, c'est-à-dire leur aptitude à fixer de l'eau. On n'admet plus que la plupart des cellules animales soient pourvues, comme le pensait Overton, d'une membrane du genre des membranes semi-perméables, constituée par des lipoides miscibles à l'eau et permettant ainsi le passage des solutions aqueuses. La cellule est considérée comme une masse colloïdale, spongieuse, constituée par des substances protéiques, lipoides et minérales, incorporées dans la masse entière. Un équilibre de membrane s'établit entre cette masse colloïdale et le milieu. L'imbibition de la cellule n'est pas un phénomène de surface ; elle se fait en profondeur ; c'est un phénomène de masse colloïdale.

La nature des gels joue naturellement un rôle dans l'hydrophilie.

1. La fibrine fixe au maximum 40 fois son poids d'eau pure.

Sous ce rapport, des données fort intéressantes ont été introduites en physiologie par André Mayer et Schaeffer (1). Ces auteurs ont établi la part que prennent les lipoides à l'hydrophilie des tissus. Tandis que les graisses, la cholestérine, les phosphatides ne sont pas miscibles à l'eau, leur mélange, par contre, est pénétrable par l'eau. Si donc un gel albuminoïde ne contenait qu'un de ces corps, son pouvoir d'absorption de l'eau en serait d'autant diminué ; mais la présence d'un autre de ces corps diminuerait d'autant cette résistance à l'absorption d'eau. D'après cette hypothèse, André Mayer et Schaeffer ont montré que l'hydrophilie d'un tissu était en relation avec sa teneur en lipoides et d'autant plus élevée que le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ est plus grand. C'est ce rapport que ces auteurs appellent **coefficient lipocytyque**.

Ce coefficient lipocytyque est constant pour chaque organe dans une même espèce, mais différent pour ce même organe suivant les espèces ; il est différent selon les organes dans un même organisme. Les variations de la teneur en eau reconnaissent les mêmes lois.

Par ordre décroissant on peut classer, d'après les valeurs du coefficient lipocytyque et de la teneur en eau, les organes et humeurs de la manière suivante : sérum sanguin, poumons, rein, foie, muscle.

Il résulte de ces données que l'eau peut être considérée comme une constante cellulaire. De même que les cellules vivantes possèdent une constance en azote indépendamment des régimes (Lafayette-Mendel) (2), de même elles possèdent une constance en lipoides et en eau.

Il est à remarquer que ce qui est en rapport avec la teneur en eau, c'est la composition lipoidique des organes et non la quantité de graisse de réserve, car les auteurs ont noté depuis longtemps un rapport inverse entre la teneur en eau des organes et la proportion de la graisse : ainsi Lawes et Gilbert trouvent 35 0/0 d'eau dans tout l'organisme d'une brebis très grasse et 57,3 dans celui d'une brebis maigre. De même, la myéline dans le système nerveux et les substances minérales dans le squelette diminuent d'autant plus la teneur en eau qu'elles sont plus abondantes.

1. A. MAYER et G. SCHAEFFER, « Recherches sur la teneur des tissus en lipoides », *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, 1913, t. XV, pp. 510, 534, 773, 984 ; « L'eau d'imbibition des tissus. Constance pour un même organe ; inégalité de répartition dans un même organisme », *C. R. de la Soc. de biol.*, avril 1913, t. 74, p. 750 ; « Coefficients lipocytyques et imbibition des cellules vivantes par l'eau », *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 21 avril 1913, t. CLVI, p. 1253 ; « Recherches sur les constantes cellulaires. Teneur des cellules en eau », *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, 1914, t. XVI, pp. 1 et 23 ; — TERROINE et WEILL, « Indices lipocytyques des tissus au cours d'états physiologiques variés », *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, 1913, t. XV, p. 549 ; — J. WEILL, « Teneur en acides gras et en cholestérine de la peau et de ses annexes », *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, 1914, t. XVI, p. 188 ; — TERROINE, « Sur la teneur en eau du sang », *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 mars 1914, t. 76, p. 523.

2. LAFAYETTE-MENDEL, « Der Einfluss der Nahrung auf die chemische Zusammensetzung des Tierkörpers », *Biochem. Zeitschr.*, 1908, Bd 11, p. 281.

C. — Déplacements de l'eau.

1. — Mécanisme des échanges hydriques.

Dans l'ensemble de l'organisme, et les conditions restant physiologiques, la quantité d'eau demeure sensiblement constante et ses variations, liées à celles de l'alimentation, de l'exercice musculaire modéré, de la calorification, ne dépassent guère 500 grammes par jour, d'ailleurs rapidement compensées, en moyenne, en deux jours au plus. Cette constance de la masse liquide est assurée par la circulation et les déplacements continuels de l'eau, qui, sauf en ce qui concerne l'exhalation pulmonaire, entraîne avec elle des molécules dissoutes et principalement des molécules salines.

Diverses conditions influencent les déplacements de l'eau dans l'organisme et son partage entre les trois grands territoires qu'elle y occupe.

La nature des membranes perméables est à considérer en premier lieu.

Les membranes séreuses absorbent facilement l'eau et les molécules dont elle est le solvant, mais sans que ces molécules s'y concentrent. Lorsque la solution introduite dans la cavité séreuse présente une certaine concentration, il s'y produit un afflux d'eau venue du sang. Cet afflux a lieu seulement pour des concentrations fortes avec l'urée, moins fortes avec le sulfate de soude, plus faibles encore avec le glycose et surtout le lactose.

Dans les muqueuses (¹), l'absorption de l'eau présente quelques différences : dans une anse intestinale isolée, par exemple, on peut voir les solutions se concentrer lorsqu'elles sont introduites assez diluées. La muqueuse absorbe alors relativement plus d'eau que de molécules et, pendant le temps de l'expérience, le liquide introduit devient relativement plus riche en substances dissoutes. Il y a de cette manière et dans certaines conditions un seuil pour l'absorption. Mais certaines substances n'en ont pas et sont absorbées sans concentration, même très diluées : ce sont celles qui n'ont pas non plus de seuil d'excrétion (urée, alcool).

Les échanges d'eau à travers les parois glandulaires peuvent être aussi l'occasion d'une concentration des molécules dissoutes, mais en sens inverse de celle qui se produit pour les muqueuses absorbantes. C'est ainsi que le rein soustrait au sang plus de molécules que d'eau : le

1. Ch. ACHARD et L. GAILLARD, « Sur la transsudation de chlorures provoquée par l'injection d'autres substances dans les séreuses et dans les muqueuses », *C. R. de la Soc. de biol.*, 14 mai 1904, p. 811 ; — Ch. ACHARD, « Le partage du liquide entre les milieux vitaux », *Semaine médic.*, 10 juill. 1907, p. 325 ; — Ch. ACHARD et A. LEBLANC, « La concentration des solutions dans l'intestin. Les seuils d'absorption », *C. R. de la Soc. de biol.*, 30 juin 1923, t. 89, p. 302.

taux de l'urée dans le sang ne dépasse guère 0,300/00 ; or, dans l'urine, il passe à 15, 20 et peut même atteindre 45. Dans la sécrétion lacrymale, on trouve aussi le chlorure de sodium à un taux plus élevé que dans le sang.

Les *qualités physico-chimiques des liquides* entre lesquels se fait l'échange d'eau dépendent de la concentration moléculaire, de la nature des molécules et des ions des cristalloïdes, et de celle des colloïdes.

L'accroissement de la *tension osmotique* en un point de l'organisme y provoque un afflux d'eau, son abaissement, une résorption.

La *viscosité* des liquides est due à la nature et à la proportion des albumines et à la proportion des éléments figurés.

Les colloïdes protéiques agissent aussi par ce que Starling (1) appelait la *pression osmotique des protéines*. En irriguant, avec du sang défibriné, chez un animal, les deux membres symétriques dont l'un avait reçu une injection d'eau salée dans le tissu conjonctif, il constata que le sang qui avait passé dans le membre témoin revenait tel quel, mais que celui qui avait traversé le membre artificiellement œdématié revenait dilué par l'eau salée qui se résorbait. Il attribua ce phénomène à une attraction des liquides des tissus par les protéines du sang, retenues dans les vaisseaux dont les parois sont imperméables aux colloïdes. Il vérifia, avec une osmomètre dont la membrane était imperméable aux colloïdes et qui contenait du sérum, que ce sérum attirait une solution de chlorure de sodium à 1 0/0, dans laquelle il plongeait l'osmomètre, et il mesura la pression nécessaire pour arrêter la pénétration : cette pression correspondait à 3 à 4 centimètres de mercure.

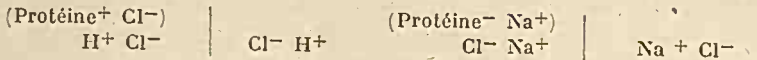
Starling attribuait ce phénomène à la concentration des micelles protéiques, comparable à la concentration moléculaire des cristalloïdes. Mais, pour Michaëlis et Ostwald, c'étaient les sels adsorbés par les protéines qui en étaient la cause. J. Loeb (2) estima que le phénomène dépendait de la teneur du milieu en ions H⁺. Les protéines sont des substances électrolytes-amphothères, formant des sels avec les alcalis et avec les acides ; lorsqu'elles sont dans un milieu dont le pH est voisin de 4,8, elles ne sont pas dissociées électriquement, elles n'ont pas de charge électrique, elles sont, comme on dit, au point iso-électrique et c'est à cet état qu'elles subissent le plus facilement la floculation. Mais quand elles sont dissociées et qu'une membrane imperméable aux colloïdes protéiques, mais perméable aux cristalloïdes, les sépare d'une solution de substances avec lesquelles elles peuvent former des sels, et qui sont elles-mêmes dissociées, il s'établit un courant jusqu'à ce que soit réalisé ce qu'on appelle l'*équilibre de Donnan* (3).

1. E.-H. STARLING, « On the absorption of fluids from the connective tissue spaces », *Journ. of physiol.*, 1895-96, vol. 19, p. 312.

2. J. LOEB, *Proteins and the theorie of colloidal behaviour*, New-York, 1922.

3. F.-G. DONNAN, « Theorie der Membrangleichgewichte und Membranpotentiale bei Verandernsein von nichtdialysierende Elektrolyten », *Zeitschr. f. Elektrochemie*, 1911, Bd 17, p. 572.

On peut se rendre compte, par le schéma ci-dessous, que du côté de la membrane où les protéines agissent soit comme acide soit comme base, les ions de l'électrolyte situés de l'autre côté passent en partie, et que, lorsque l'équilibre est atteint, c'est-à-dire qu'il y a autant de ces ions d'un côté que de l'autre, il se trouve du côté de la protéine et en liaison avec elle, un supplément d'ions acides ou alcalins :



Ainsi la pression osmotique des protéines serait en réalité un équilibre de Donnan et les protéines agissent moins par leur concentration micellaire que comme colloïdes fixateurs d'électrolytes.

Toujours est-il qu'il y a un rapport entre cette pression osmotique et les déplacements des liquides plasmatiques et lacunaires. La diminution de la pression osmotique des protéines, dans le sang dilué jusqu'à ce que cette pression devienne inférieure à la pression hydrostatique du sang dans les capillaires, provoque une extravasation de liquide, comme l'a reconnu Bayliss (1). C'est ce qui fait qu'après une hémorragie, quand la pression intra-vasculaire est tombée au-dessous de la pression osmotique des protéines, il se fait une abondante résorption de liquide interstitiel ; aussi est-il indiqué, quand on fait, après une forte hémorragie, une injection saline, d'ajouter de la gomme à la solution pour que la pression osmotique des colloïdes intra-vasculaires se maintienne au niveau normal.

En somme, suivant Scott (2), toute chute de pression provoque l'afflux de liquide interstitiel et la dilution du sang, tandis que toute élévation de pression entraîne l'extravasation du liquide plasmatique et la concentration du sang.

Il s'agit, bien entendu, quand on parle de *pression hydraulique*, non de la pression artérielle, mais de la pression dans les capillaires.

D'autre part l'action mécanique de la *pesanteur* s'exerce sur les liquides lacunaires et même sur le sang veineux et la lymphe. La sérosité afflue dans les parties déclives. On le voit chez les malades œdémateux ; mais on peut aussi s'en rendre compte même chez les sujets sains, comme je l'ai montré avec R. Demanche en comparant le sang avant et après passage de la position couchée à la station debout : le sang se concentre en globules et en albumines parce qu'il perd de l'eau. Seulement, ces variations très légères sont transitoires et la régulation se fait très vite à l'état physiologique (fig. 24).

Enfin, dans tout échange entre deux solutions, le renouvellement des

1. W.-M. BAYLISS, *Intravenous injections in wound shock*, 1918.

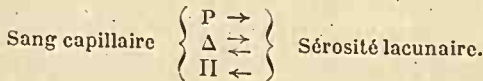
2. F.-H. SCOTT, « Factors influencing the interchange of fluids between blood and tissue spaces », *Amer. Journ. of physiol.*, 1917, vol. 44, p. 298.

liquides joue un rôle important. Aussi le *débit circulatoire*, c'est-à-dire l'abondance et la rapidité du sang qui circule dans les vaisseaux, influence encore les échanges

d'eau entre le système vasculaire et le système lacunaire, soit pour l'absorption, soit pour la transsudation.

Les forces qui semblent surtout intervenir dans les échanges d'eau entre le système vasculaire et le système lacunaire sont : la pression hydraulique toujours plus élevée dans les vaisseaux que dans les espaces lacunaires ; la pression osmotique des cristaalloïdes, variable des deux côtés de la membrane ; la pression osmotique des protéines, toujours plus élevée dans le plasma sanguin que dans les sérosités (1).

La première agit donc dans le sens de l'extravasation ; la seconde tantôt dans ce sens, tantôt en sens contraire ; la troisième dans le sens de la résorption. En désignant la première par P, la seconde par Δ et la troisième par II, on a donc le schéma suivant :



Le liquide allant toujours de la pression la plus forte vers la plus faible, c'est la résultante de ces forces qu'il faut considérer, notamment la somme algébrique de la pression hydraulique et de la pression osmotique des protéines qui agissent en sens contraire.

Pour expliquer les échanges de liquide qui se font à l'état normal

1. A l'état normal, la pression osmotique des protéines dans le sérum sanguin est de 30 à 40 centimètres d'eau (GOVAERTS).

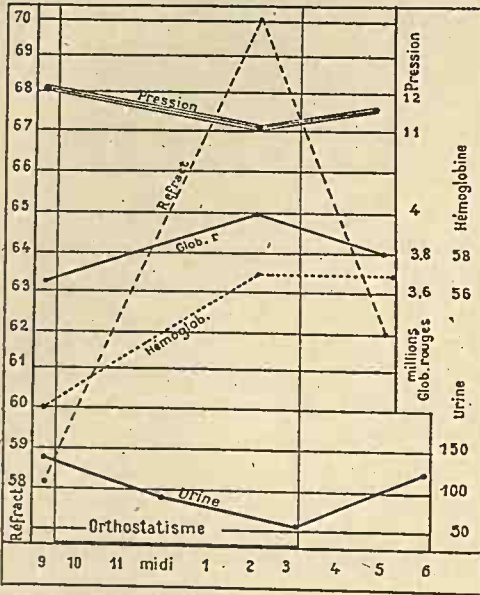


Fig. 24. — Effets de l'orthostatisme. Après le passage de la position couchée à la position debout, on voit se produire : 1° une concentration du sang, caractérisée par l'élévation de l'indice réfractométrique du sérum (augmentation des albumines) et l'augmentation du taux des globules rouges (hématimétrie) et de l'hémoglobine (chromométrie) ; 2° un abaissement léger de la pression sanguine ; 3° une diminution des urines.

entre le sang et les liquides lacunaires, Bayliss admet que les capillaires, dans leur trajet entre les artérioles et les veinules, présentent 3 zones : dans la première, la pression sanguine est supérieure à la pression osmotique des protéines, et du liquide plasmatique s'extravase ; dans la seconde, les deux pressions s'équilibrent et il n'y a pas d'échange de liquide ; dans la troisième, la pression capillaire devenant inférieure à la pression osmotique des protéines, une résorption de liquide a lieu. On peut aisément concevoir que ce phénomène se règle d'une manière automatique : la pression hydraulique diminue, en effet, le long du trajet suivi par le sang, tandis que la pression osmotique des protéines s'élève par suite de la transsudation de liquide plasmatique, qui tend à augmenter la concentration des protéines. A la résorption de sérosité qui se fait au niveau des capillaires veineux s'ajoute aussi celle qui a lieu par les lymphatiques, où la pression hydraulique est encore moins forte que dans les capillaires veineux.

2. — Régulation de la masse liquide.

A l'état normal, le volume de la masse d'eau circulante est maintenu fixe, grâce au mécanisme régulateur qui proportionne les sorties de l'eau à ses entrées. Si les sorties sont momentanément insuffisantes, c'est par une évacuation à l'intérieur, dans le système lacunaire, qu'est assurée la fixité de la masse d'eau vasculaire, puis la masse liquide extravasée, qui vient augmenter ainsi l'eau flottante de l'organisme, ne tarde pas à repasser dans les vaisseaux, à mesure que les possibilités d'élimination se rétablissent, pour s'échapper à son tour.

Cette eau, dans ses déplacements, est toujours accompagnée de substances dissoutes dans le plasma, et particulièrement de chlorure de sodium.

La régulation du volume de sang se fait moins bien quand les reins ne fonctionnent pas. Boycott (1) a constaté qu'elle est plus lente, après injection de gélatine dans les vaisseaux, chez les lapins atteints de néphrite uranique. Il en est d'ailleurs de même des échanges osmotiques en général, comme je l'ai observé avec L. Gaillard (2).

Outre la résorption aqueuse qui se fait par les capillaires sanguins aux dépens des liquides lacunaires, une certaine quantité d'eau lacunaire est versée indirectement dans la circulation sanguine par l'intermédiaire du système lymphatique. C'est même là une des principales fonctions de ce système, qui concourt ainsi à la régulation de la masse

1. A.-E. BOYCOTT, « The regulation of the blood volume in normal and nephritic animals », *Journ. of pathol. and bacteriol.*, vol. 18, avril 1914, p. 498.

2. Ch. ACHARD et L. GAILLARD, « Expériences sur les troubles de la régulation osmotique », *Arch. de méd. experiment.*, nov. 1905, p. 669.

du sang. On a comparé ce phénomène à une sécrétion, et l'appareil lymphatique à une glande excrétrice; mais il y a plutôt dérivation qu'excrétion, puisque le liquide est finalement versé dans le sang et n'est excrété hors de l'organisme que si les glandes et surtout les reins le permettent.

Toujours est-il que la quantité de la lymphe est augmentée par l'élévation de la pression hydraulique dans les capillaires sanguins, par l'injection de solutions hypertoniques, par celle de peptone et de substances appelées lymphagogues par Heidenhain.

La masse du sang, par rapport au poids du corps, varie suivant les espèces animales : on l'évalue à $\frac{1}{13}$ du poids du corps chez l'homme, $\frac{1}{20}$ chez le cheval, $\frac{1}{12}$ chez le chien, $\frac{1}{18}$ chez le lapin, $\frac{1}{19}$ chez le cobaye, $\frac{1}{13}$ chez les poissons, $\frac{1}{15}$ chez la grenouille. Elle est un peu plus grande chez le mâle.

Dans cette masse, les globules tiennent une place variable : chez l'homme ils forment la moitié du volume du sang complet. Ce rapport se mesure soit au moyen de l'hématocrite de Hedin, tube gradué dans lequel se déposent par centrifugation les globules d'un volume de sang pur ou dilué, soit au moyen de la conductivité électrique qui, pour le sang complet, varie suivant la proportion des globules au plasma. Les plus fortes proportions de globules se trouvent dans le choléra; les plus faibles dans l'anémie pernicieuse, les hémorragies, le mal de Bright.

L'évaluation de la masse totale du sang est assez difficile chez les animaux, et de très nombreux procédés ont été imaginés à cet effet (1). L'un des plus simples consiste à faire une saignée, à remplacer le sang soustrait par une égale quantité d'eau salée isotonique et de faire ensuite une seconde saignée, afin de juger la dilution subie par les globules évalués au moyen du dosage chromométrique de l'hémoglobine.

Chez l'homme, la plupart des procédés préconisés chez les animaux sont inapplicables en clinique.

Keith, Rowntree et Geraghty (2) extraient par ponction veineuse au pli du coude 10 centimètres cubes de sang et injectent 3 milligrammes par kilogramme de rouge neutre en solution à 1,5 0/0; puis au bout de trois minutes, ils retirent, à l'autre bras, 2 fois successivement à trois minutes d'intervalle, 10 centimètres cubes de sang (sans empêcher la circulation veineuse). Le sang recueilli est oxalaté et centrifugé. On mesure au colorimètre la dilution de la matière colorante injectée et l'on tient compte des globules au moyen de l'hématocrite.

1. Voir JAVAL et BOYET, « Procédés de mesure de la masse sanguine. Ses variations; sa répartition. Rapports entre le plasma et les globules », *Paris médic.*, 19 juill. 1919, p. 45.

2. N.-M. KEITH, L.-G. ROWNTREE et J.-T. GERAGHTY, « A method for the determination of plasma and blood volume », *Arch. of int. Med.*, oct. 1915, p. 547.

Mais ce qui est surtout important pour les recherches cliniques, ce sont les variations de la masse du sang à de courts intervalles. Or, en pareil cas, le nombre total des globules — hors le cas d'hémorragie — ne varie pas ; c'est seulement le volume du liquide plasmatique qui varie, de sorte que l'évaluation des globules, soit par la numération (*hématimétrie*), soit par le dosage de l'hémoglobine (*hémochromométrie*), permet d'apprécier si la masse liquide qui les contient en suspension a varié en plus ou en moins.

D'autre part, dans le plasma lui-même, s'il se produit une extravasation d'eau ou une rentrée d'eau, cette eau est bien accompagnée de molécules dissoutes, mais presque pas d'albumines, de sorte que l'évaluation des albumines dans le plasma ou plus aisément dans le sérum permet aussi de se rendre compte de leur dilution ou de leur concentration. Or cette évaluation des albumines du sérum peut se faire soit en dosant l'extrait sec, soit bien plus rapidement par la *réfractométrie*.

Ces deux procédés de l'évaluation des globules et des albumines donnent en clinique des résultats satisfaisants : ce sont eux qui nous ont permis, dans des recherches faites avec R. Demanche, d'apprécier des variations légères de la masse du sang dans diverses circonstances physiologiques et pathologiques. La réfractométrie a été surtout utilisée dans les recherches cliniques.

J'ai montré avec Touraine⁽¹⁾ que la simple mesure de la densité du sérum donnait des résultats parallèles à la réfractométrie. Mais il y aurait avantage, pour la détermination de la masse du sang à de courts intervalles, à préférer la densité du sang complet.

D. — Élimination de l'eau.

A. — *Voies d'élimination.* — L'eau s'élimine par plusieurs voies. La plus importante est représentée par les *reins*. Dans les conditions normales l'urine en élimine de 1.000 à 1.500 centimètres cubes par jour ; cette eau entraîne avec elle de nombreuses substances dissoutes, qui sont autant de déchets minéraux ou organiques.

La sécrétion rénale de l'eau a donné lieu à de nombreuses théories qui l'ont séparée ou rapprochée de celle des autres constituants de l'urine, c'est-à-dire des molécules dont elle est le solvant. D'après H. Lamy, André Mayer et F. Rathery⁽²⁾, le glomérule ne serait pas le lieu de son passage, et c'est par l'épithélium tubulaire qu'elle passerait dans l'urine, comme les molécules. Le débit du sang dans les vaisseaux du

1. Ch. ACHARD et A. TOURAINE, « Densimétrie et réfractométrie du sérum », *C. R. de la Soc. de biol.*, 27 juill. 1912, t. 73, p. 247.

2. H. LAMY et A. MAYER, « Une nouvelle hypothèse sur l'anatomo-physiologie du rein », *C. R. de la Soc. de biol.*, 26 mai 1906, I, p. 932.

rein, qui exerce une influence non douteuse sur le débit urinaire, ne serait cependant pas la seule condition qui interviendrait dans cette excrétion aqueuse. Il faut, en effet, tenir compte de l'état de la paroi perméable. De plus, l'eau peut être assimilée, d'après Ambard, aux substances qui ont un seuil d'élimination rénale. Ce seuil dépend, selon cet auteur, du degré de la déshydratation que le rein peut faire subir à l'albumine du plasma, suivant la conception de Magnus, car on peut concevoir la concentration de l'eau dans le sang comme le rapport entre l'albumine et l'eau qui lui est liée dans le plasma. Or ce seuil ne serait pas fixe et varierait suivant des conditions encore mal connues, même à l'état physiologique.

Il est probable que l'eau peut traverser toutes les membranes perméables du rein, tubulaires et glomérulaires.

Cushny explique la diurèse par l'excès de la pression sanguine dans les capillaires sur la pression osmotique des protéines plasmatiques. Starling a vu s'arrêter la diurèse quand la pression dans les capillaires descend au-dessous de 3 centimètres de mercure ; mais la diurèse se rétablit si l'on injecte de l'eau salée physiologique pour diminuer la pression osmotique des protéines. Par contre, si l'on injecte une solution de gomme, la diurèse ne se produit pas, d'après Knowlton, parce que sa pression osmotique est trop forte.

L'eau s'élimine aussi par les *malières fécales* (60 à 120 grammes par jour et même, avec une alimentation abondante et végétarienne, jusqu'à 300 grammes), par la *salive* (300 à 1.500 grammes), les *larmes* (normalement 6^{gr},4 d'après Magaard), la *sueur* (environ 550 grammes à l'état de repos avec de grandes variations physiologiques), les *poumons* (400 à 500 grammes à l'état de repos d'après J. Rosenthal et davantage à l'état de travail). Enfin il s'élimine encore de l'eau, d'une façon discontinue et d'ailleurs très variable, chez la femme, par les *flux menstruels* (100 à 200 grammes).

Le total quotidien des pertes d'eau atteint environ 21,450.

De ce total, d'après E. Maurel (de Toulouse), les reins élimineraient la moitié, la peau le quart, les poumons le cinquième, l'intestin le vingtième.

D'ailleurs tous ces chiffres peuvent varier dans de notables proportions suivant différentes conditions physiologiques.

B. — Variations de l'élimination. — La *température extérieure* exerce une influence considérable sur cette élimination aqueuse : c'est ainsi que, d'après Rubner, la perte de vapeur d'eau à l'heure, par les poumons et la peau, serait de 19 grammes à la température extérieure de + 19° C. et de 84 grammes à celle de 35° C. ; dans les vingt-quatre heures, l'élimination totale passerait ainsi de 456 centimètres cubes à 21,5 environ, soit 6 fois plus.

Les *mouvements de l'air*, par exemple un vent moyen, provoquent un léger abaissement de la vapeur d'eau exhalée (Wolpert).

Le degré hygrométrique de l'air inspiré fait également varier l'élimination de vapeur d'eau dans des limites fort étendues. Rubner et Lewashew donnent les chiffres suivants :

	à + 15°	à + 20°,4	à + 25°,3	à + 28°,9
Air très sec (5 à 8 0/0)	36 ^{gr} ,3	54 ^{gr} ,1	75 ^{gr} ,5	105 gr.
Air très humide (81 à 89 0,0)	9	15 ,3	23 ,9	

La colère et les pleurs, chez les nouveau-nés, accroissent la perspiration cutanée (1), comme tout effort.

Le *travail musculaire* élève considérablement la quantité d'eau excrétée. Pettenkofer et Voit, à l'état de repos, constatent une élimination aqueuse de 1.380 centimètres cubes par les urines et 930 centimètres cubes par les poumons et la peau ; à l'état de travail, de 1.200 centimètres cubes par les urines et 1.600 à 3.000 par les poumons et la peau. Cette augmentation répond à un dégagement de 1.200 à 1.600 calories. Le travail diminue l'excrétion par l'urine, mais nécessite une ingestion supplémentaire de liquide.

L'accroissement de l'évaporation d'eau par les poumons et la peau est un moyen de défense contre l'*échauffement*, et sous ce rapport les échanges d'eau prennent part à la régulation thermique de l'organisme. L'élimination d'un litre d'eau sous forme de vapeur, donc principalement par exhalation pulmonaire, soustrait à l'organisme 580 calories. Atwater a noté, pour cette élimination de vapeur d'eau à l'état de repos, 935 grammes (548 calories), à l'état de travail actif, 2.848 grammes (1.651 calories), et à l'état de surmenage, 7.381 grammes (4.281 calories). L'accroissement de l'évaporation pulmonaire et cutanée entraîne une diminution corrélatrice de l'eau excrétée par l'urine, mais nécessite une ingestion supplémentaire de liquide. Ainsi Atwater, comparant l'eau ingérée à l'eau éliminée pendant les périodes de repos et de travail, trouve les résultats suivants :

	Repos	Travail
Eau ingérée	2.166 cm ³	2.498 cm ³
Eau éliminée	2.473 —	3.005 —

La *polypnée* entraîne une déshydratation, comme l'a constaté Ch. Richet. Dans une première phase, le sang maintient sa composition et sa densité, empruntant de l'eau aux tissus pour la porter aux

1. W.-B. Mac CLURE et L.-W. SAUER. « Observations regarding the loss of water vapor through the skin in infants », *Arch. of int. med.*, mars 1918, vol. 21, p. 423.

poumons ; mais quand l'animal a perdu 1 0/0 de son poids initial, la densité du sang commence à s'élever (1).

L'alimentation modifie surtout l'élimination rénale de l'eau. L'ingestion d'une assez grande quantité d'eau sous forme de boissons ou d'aliments riches en eau augmente évidemment, à l'état de repos, la masse totale des urines, mais ne change pas celle de la vapeur d'eau éliminée par la peau (Latschtschenko). Toutefois elle peut modifier indirectement les échanges. D'après Mattil et Hawk (2), l'ingestion de grandes quantités d'eau provoquerait une diminution de la teneur des excréta en graisses et hydrates de carbone et il y aurait moins de déchets nutritifs parce que les aliments seraient mieux digérés, les sécrétions digestives augmentées et parce que la dilution des aliments dans le tube digestif faciliterait leur absorption et l'action des ferments.

Enfin, d'après Rubner, l'ingestion d'une assez forte dose d'alcool (92 grammes) augmenterait la perspiration cutanée de 8 à 14 grammes, en provoquant une vaso-dilatation périphérique (3).

1. J.-P. LANGLOIS et GAUTRELET, « Variations de la densité du sang pendant la polypnée thermique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 1902.

2. MATTIL et HAWK, « Effet sur le métabolisme nutritif de l'ingestion d'une grande quantité d'eau avec les aliments », *Rev. génér. des sciences*, 30 mai 1912, p. 381.

3. D'après G. LANG (*Deutsch. Arch. of klin. Med.*, Bd 79) la peau élimine à l'état normal 13 grammes d'eau par heure et par mètre carré ; après un repas de 500 calories, l'élimination monte à 22 grammes ; dans la fièvre elle est de 13 ; dans l'état fébrile, après un repas, de 19 grammes. L'exhalation d'eau par le poumon est de 0^{sr},21 par kilogramme et par heure à l'état normal et 0^{sr},32 dans la fièvre.

CHAPITRE II

PATHOLOGIE

L'état morbide peut apporter des troubles dans les entrées et les sorties de l'eau, ainsi que dans sa circulation et sa fixation dans l'organisme.

Le volume de la masse d'eau qui circule dans les vaisseaux se règle à l'état pathologique comme à l'état normal, de manière à demeurer constant. Seulement, il arrive assez fréquemment dans les maladies que l'élimination reste insuffisante et c'est aussi, comme chez le sujet sain, par une évacuation à l'intérieur, c'est-à-dire par une extravasation séreuse dans le système lacunaire, que se complète la régulation : cette extravasation peut aller jusqu'à l'hydropisie.

Trois ordres de conditions peuvent agir pour amener l'augmentation de la masse liquide :

1° *L'excès des apports liquides*, soit par désassimilation exagérée, soit surtout par ingestion excessive, dont l'influence est prouvée par les bons effets de la réduction des boissons chez certains hydropiques ;

2° *L'insuffisance d'élimination*, qui est due soit à la défaillance du pouvoir éliminateur du rein, soit à la défaillance de l'activité circulatoire dans cet organe ;

3° *L'excès de fixation de l'eau dans les humeurs et les tissus* par suite d'altérations survenues dans la constitution de ces humeurs et tissus, particulièrement d'altérations des colloïdes.

Les mêmes conditions se retrouvent, mais inversement, pour engendrer l'état contraire, c'est-à-dire la **diminution de la masse liquide** de l'organisme, qui, à la vérité, se produit dans des circonstances plus rares en pathologie.

La *restriction des apports liquides* résulte de la difficulté de l'ingestion et de l'absorption digestives ainsi que des vomissements incoercibles. *L'excès d'élimination* consiste dans les spoliations aqueuses déterminées par une diarrhée ou des sueurs profuses, une évaporation pulmonaire exagérée dans certains états dyspnéiques. Le *défaut de fixation* peut enfin, mais hypothétiquement, être l'effet de troubles nutritifs.

Quant à la répartition de l'eau entre les divers départements de l'or-

ganisme, soit entre le système vasculaire et le système lacunaire, soit entre les différents territoires de ce dernier, elle dépend de conditions qui relèvent surtout de la pression vasculaire, de la composition cristalloïde et colloïde du plasma vasculaire et des sérosités lacunaires, qui subissent pour une part importante l'influence de l'état local.

I

TROUBLES DES APPORTS HYDRIQUES

Les entrées d'eau dans l'organisme peuvent être modifiées en plus ou en moins.

A. — *Insuffisance des apports hydriques.*

L'insuffisance d'apport est réalisée d'abord dans l'*inanition* totale, c'est-à-dire la privation de tout aliment et de toute boisson ; mais le plus souvent on a étudié le jeûne en privant seulement de toute ingestion de liquide des chiens (Landauer, Straub et Spiegler) ou des hommes (Ertel et Schweningen), et il est à remarquer que les jeûneurs disposaient encore quotidiennement pour l'élimination de 700 à 800 centimètres cubes d'eau, dont 500 faisaient partie intégrante des aliments solides ingérés et 200 à 300 provenaient de la désintégration des tissus.

Dans ces conditions, on voit le poids des sujets baisser tous les jours et cette diminution, qui atteint 3 à 4 kilogrammes en cinq à sept jours, tient à ce qu'ils perdent de leur propre substance. Aussi l'élimination aqueuse persiste-t-elle, mais très vite l'urine journalière tombe à 500 et 300 centimètres cubes et se fixe autour de ces chiffres, pour ne se relever que deux ou trois jours après la reprise du régime normal, temps nécessaire pour que la provision normale d'eau se reconstitue dans l'organisme. Quant à la perspiration pulmonaire et cutanée, elle tombe aussi de 1 litre en chiffres ronds à 100 grammes par jour, mais l'exhalation pulmonaire reste peu modifiée. Malgré la concentration de tous les excréta, il n'en résulte pas moins pour l'organisme une perte de 2 litres à 3¹/₅, c'est-à-dire de 6 à 8 0/0 de l'eau totale de l'organisme après un jeûne de cinq à sept jours. Cette perte exprime la quantité d'eau libérée par les tissus qui continuent à se détruire. En effet, la proportion d'eau des tissus et des humeurs reste sensiblement la même. La densité du sérum n'augmente que de 2 à 4 0/0 ; l'extrait sec s'élève de 1/2 0/0 (Dennig). L'élévation est plus marquée chez le chien (Straub) et surtout chez le pigeon (6 à 7 0/0 pour l'extrait sec des organes, d'après Nothwang).

Pour que la concentration moléculaire des milieux liquides reste sensiblement la même, il faut donc qu'il y ait apport hydrique de source endogène et par suite destruction de tissus. De fait, l'étude du bilan azoté a montré à Dennig qu'il se fait une désassimilation intense et qui augmente de jour en jour à mesure que se prolonge le jeûne : pour un apport sensiblement régulier de 16^{gr},5 d'azote et une élimination de 16^{gr},3 avant le jeûne, l'élimination atteint 18^{gr},5 les quatrième et cinquième jours et 23 grammes au début de la reprise du régime habituel. On observe aussi pendant la période de jeûne une légère augmentation de la température du corps qui paraît liée à la désassimilation. L'acide phosphorique urinaire est parallèle à l'azote ; le rapport de l'urée à l'azote total reste sensiblement le même.

La perte d'eau entraîne des troubles manifestes chez le pigeon, quand elle atteint 11 0/0, et la mort survient quand elle monte à 22 0/0 de l'eau totale.

Dans la pratique courante, l'apport insuffisant d'eau a surtout une cause alimentaire : c'est lui que réalisent les *régimes secs*. De tels régimes peuvent provoquer une concentration trop forte des humeurs ; mais surtout ils engendrent des troubles gastriques, car si le contenu stomacal a une concentration trop élevée, un appel d'eau se fait dans l'estomac pour diluer ce contenu et l'amener à l'isotonie avec le sang.

Mais, d'autre part, quand l'estomac est dilaté ou s'évacue mal, il importe que les aliments tiennent peu de volume, d'où la nécessité de repas fréquents et peu copieux. Les aliments pauvres en eau conviennent alors et le supplément de boissons nécessaire doit être pris en dehors des repas (par exemple une demi-heure ou trois quarts d'heure avant les repas), car dans l'état de vacuité gastrique, l'eau passe aussitôt dans l'intestin où elle s'absorbe, sans distendre l'estomac comme il arrive lorsqu'elle est mélangée aux aliments.

On voit donc que le régime sec, parfois utile dans les gastropathies, n'est pas sans inconvénient s'il est appliqué d'une manière intempes- tive, et qu'il importe de régler diversement, suivant les cas, l'ingestion des boissons.

Les troubles de l'absorption digestive peuvent aussi produire les effets d'une insuffisance des apports d'eau. C'est ce qu'on observe en cas de *sténose du pylore*. L'eau est bien ingérée, mais elle séjourne dans l'estomac sans s'absorber, elle ne parvient pas dans le duodénum et finalement est rejetée par vomissement.

Un obstacle à la circulation porte peut s'opposer aussi à l'absorption rapide de l'eau ingérée, en cas d'*hypertension portale* par cirrhose.

Sous l'influence de causes nerveuses peut se produire la suppression du besoin de boire, de la soif ; cette *adipsie*, presque toujours, coïncide avec la sitiophobie ou peur de l'alimentation. Ce trouble psychique, ce refus d'aliments peut dans les cas graves entraîner la mort par inanition.

Enfin l'impossibilité de la déglutition (*dysphagie*), en dehors de toute influence psychique et par le fait de troubles nerveux surtout ou de compressions et inflammations des premières voies digestives, entraîne des conséquences semblables.

B. — Excès des apports hydriques.

L'excès d'apport d'eau dans l'organisme provoque certains troubles, variables suivant les cas.

Introduite directement dans le sang, l'eau peut produire des accidents dus à l'hémolyse ; mais, en petite quantité, l'eau peut être injectée dans les veines sans qu'il se produise d'hémolyse, car le mécanisme régulateur intervient et des molécules de chlorure de sodium affluent rapidement et rétablissent l'isotonie.

De même, si l'on injecte une solution hypotonique, très vite la concentration moléculaire se régularise. Une solution isotonique peut être injectée à des doses énormes ; les émonctoires l'éliminent rapidement, si le débit de l'injection n'est pas trop rapide : Dastre et Loye (1) ont pu faire ainsi un véritable « lavage du sang ». Mais si l'on force le débit, au delà des capacités d'élimination rénale, l'eau s'accumule, non dans l'appareil circulatoire, mais dans le tissu cellulaire, les séreuses, les organes ; la mort peut même en résulter, comme j'en ai rapporté un cas avec Paiseau (2), chez une malade qui, dans un service de chirurgie, après une opération, avait reçu, sans contrôle suffisant et d'une façon continue en vingt-quatre heures, l'énorme quantité de 10 litres de sérum artificiel : l'œdème pulmonaire et rénal rendait compte de la mort. L'anesthésie par le chloroforme et l'éther, dans les expériences de Dastre et Loye et dans celles que j'ai faites avec L. Gaillard, trouble les actes régulateurs d'élimination et d'absorption.

Prise en excès par la voie digestive, l'eau est éliminée surtout par le rein : la quantité d'urine augmente, en effet, en proportion de l'eau ingérée. Mais l'urine ne se dilue pas seulement ; les variations des matières minérales et organiques montrent qu'il se fait en même temps des modifications des échanges nutritifs. La teneur de l'urine en chlorure de sodium s'élève, mais l'augmentation porte surtout sur l'urée qui monte de 25 à 50 0/0 et plus (Voit). Forster, chez un chien, a vu l'urine passer de 200 centimètres cubes à 2 litres et l'urée augmenter en même temps de 90 0/0. Cette augmentation n'est, d'ailleurs, que passagère et ne dure qu'un ou deux jours pour revenir ensuite à la normale. R.-O. Neumann a établi le bilan azoté d'un sujet qui absorbait

1. A. DASTRE et P. LOYE, *Arch. de physiol.*, 1888, t. II, p. 93, et 1889, p. 253.
2. Ch. ACHARD et G. PAISSEAU, « Injection saline massive suivie de mort », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 4 déc. 1903, p. 1362.

de 3 à 4 litres d'eau par jour : la perte d'azote fut de 3^{gr},50 environ le premier jour, tomba à 1^{gr},50 le deuxième, à 0^{gr},59 le troisième, 0^{gr},50 le quatrième, 0^{gr},23 le cinquième et, à partir du sixième jour, le bilan se solda par un bénéfice en azote. Si à ce moment on rétablissait le régime habituel, ou si l'on soumettait le sujet à un régime hydrique plus raisonnable (700 à 1.700 centimètres cubes par jour), immédiatement le bilan accusait un bénéfice considérable en azote (3 grammes le premier jour, 0^{gr},72 le deuxième, 0^{gr},42 le troisième, etc.). Il y a donc, sous l'influence d'une excessive ingestion d'eau, augmentation passagère de la désassimilation, rapidement compensée, d'ailleurs. Porte-t-elle seulement sur les albumines? C'est là un point douteux. D'après Cœrtel, il y aurait une plus grande destruction des graisses. Mais il est à noter que le poids des sujets ne varie pas sensiblement à la suite d'ingestions d'eau considérables, ainsi que l'ont montré les expériences de Debove et Flament et de Maurel (de Toulouse). Une déduction pratique en résulte : c'est que la cure de restriction hydrique ne peut avoir que des résultats médiocres dans le traitement de l'obésité.

Sous le nom assez impropre d'« intoxication par l'eau », Rowntree (1) a décrit les effets produits par l'excès d'ingestion aqueuse : ce sont de l'agitation, de la polyurie, de la diarrhée, de la salivation, des nausées et vomissements, du tremblement musculaire, des convulsions, de la stupeur aboutissant au coma. Ces accidents peuvent être aigus et tuer en quelques heures, ou subaigus. La pression cérébrale est très augmentée. L'injection veineuse de solution hypertonique de chlorure de sodium, qui rétablit la pression osmotique, peut prévenir, ou diminuer, ou guérir ces accidents.

En dehors des expériences, ce sont les besoins réels ou factices de liquide qui provoquent l'ingestion d'eau en excès.

La *soif* est le type des premiers (2). Elle peut être naturelle, physiologique, exagérée par les déperditions de l'organisme en eau du fait des conditions climatiques, de l'exercice musculaire, de l'excès de perspiration cutanée. Elle peut être pathologique et constituer un des symptômes fondamentaux du diabète sucré ; elle est alors due à l'hyperglycémie et tend à neutraliser l'excès de concentration et de viscosité du sang. Cette polydipsie commande elle-même la polyurie.

En outre il y a des besoins d'eau factices, d'ordre pathologique. A un degré léger, c'est une habitude défectueuse. Plus graves, ils relèvent de véritables troubles nerveux, et cette espèce d'impulsion qui porte les malades à boire sans mesure et sans choix toutes sortes de liquides répond à ce que nous avons désigné avec Louis Ramond sous le nom de *potomanie* (3).

1. L.-G. ROWNTREE, « Water intoxication », *Arch. of int. med.*, août 1923, p. 156.

2. André MAYER, *Essai sur la soif*, Thèse de Paris, 1901.

3. Ch. ACHARD et Louis RAMOND, « Potomanie chez un enfant », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*, 12 mai 1905, p. 380.

Il y a aussi des soifs pathologiques d'origine gastrique. Certains dyspeptiques boivent pour calmer une sensation pénible d'irritation stomacale. Il est bien connu que certains aliments et certains condiments excitent la soif, sans agir par un excès de concentration du contenu gastrique.

II

TROUBLES DE L'ÉLIMINATION DE L'EAU

A. — *Insuffisance d'élimination. Oligurie et anurie.*

Expérimentalement, quand on enlève les deux reins ou qu'on lie leur pédicule, comme je l'ai montré avec Loeper ⁽¹⁾, on voit dans le sang diminuer la teneur en albumines et le taux des hématies : cette dilution des albumines et des globules est due à l'augmentation de la masse du sang. L'eau retenue par l'obstacle rénal trouve, il est vrai, d'autres issues possibles et l'on voit, en effet, augmenter l'exhalation pulmonaire de vapeur d'eau en même temps que les matières fécales renferment aussi une plus grande proportion d'eau ; mais ces voies accessoires d'élimination sont insuffisantes et c'est pourquoi la masse du sang augmente. C'est aussi pourquoi, chez ces animaux, maintenus au jeûne absolu, le poids diminue moins vite que celui des animaux témoins, également maintenus au jeûne, mais dont les reins sont intacts.

Tandis que la masse liquide du sang augmente et que les albumines et les éléments figurés se diluent, les molécules cristalloïdes dissoutes, et notamment l'urée, augmentent, au contraire, de sorte que la concentration moléculaire totale, mesurée par la cryoscopie, s'accroît. Ces substances, en effet, ne pouvant s'échapper par le rein, s'accumulent dans les milieux liquides, ne trouvant à s'échapper que bien faiblement par les voies digestives et la peau. C'est l'urée surtout dont le taux s'élève rapidement dans le sang. Quant au chlorure de sodium, sa proportion varie peu, parce qu'il ne s'en forme pas dans l'organisme et que, lorsqu'il se répand, grâce au mécanisme de la régulation des humeurs, dans les tissus et les liquides lacunaires, il y fixe en même temps l'eau nécessaire à sa dilution.

Il nous a, d'ailleurs, été possible de vérifier directement cette extravasation d'eau chlorurée dans les tissus par l'examen histologique des muscles : sur une coupe transversale, en comparant avec les muscles

1. Ch. ACHARD et M. LOEPER, « Sur la concentration moléculaire du sang après la suppression de l'élimination rénale », *C. R. de la Soc. de biol.*, 15 mars 1902, p. 337 ; « Sur l'état du sang après la ligature de pédicule des reins », *Ibid.*, 20 déc. 1902, p. 1480 ; « L'eau dans l'organisme après la ligature du pédicule des reins », *Arch. de méd. expériment.*, janv. 1903, p. 63.

d'un animal sain, nous avons constaté que les faisceaux musculaires étaient dissociés par cet œdème latent, histologique.

Ce n'est pas seulement la suppression de la capacité fonctionnelle des reins qui peut provoquer la rétention de l'eau dans l'organisme. Les troubles *circulatoires* peuvent ralentir le débit de l'eau dans les émonctoires et, de plus, certaines altérations des humeurs et des tissus agir en dehors des vaisseaux, dans l'intimité de l'organisme (*causes interstitielles*).

Chez l'homme, à l'état morbide, ces diverses causes sont souvent associées.

La principale manifestation clinique de la rétention aqueuse est la diminution des urines, appelée *oligurie*, ou même leur suppression complète appelée *anurie* (1).

Le mot anurie désigne, toutefois, non toute suppression des urines émises, mais seulement l'absence d'urine dans la vessie, ce qui se reconnaît à ce que, le malade n'émettant aucune urine, le cathétérisme indique la vacuité vésicale : c'est ce qui distingue l'anurie de la rétention d'urine, dans laquelle il y a seulement obstacle à l'expulsion de l'urine hors de la vessie.

Dans l'anurie, ou bien l'urine est sécrétée, mais est empêchée de parvenir à la vessie, ou bien elle n'est pas sécrétée par le rein. D'où la distinction à faire entre les anuries d'origine excrétoire et d'origine sécrétoire.

Les anuries excrétoires peuvent être dues à un calcul engagé dans l'uretère : tantôt les deux uretères sont oblitérés successivement ; tantôt un seul est obstrué, la sécrétion de l'autre rein étant supprimée par des lésions antérieures et profondes ou par le fait d'un réflexe inhibitoire (réflexe réno-rénal). Dans un autre groupe de cas, l'obstacle excrétoire est une compression des deux uretères par un cancer utérin, un néoplasme de la vessie, de la prostate. En général, dans l'anurie calculieuse, il n'y a pas de distension du bassin et dans l'anurie par compression, l'hydronéphrose est, au contraire, fréquente.

Les anuries sécrétoires sont dues aux différentes conditions qui peuvent entraver la formation de l'urine.

A. — *Causes rénales.* — Ce sont d'abord les lésions du parenchyme rénal. Il semble que celles des tubes contournés soient plus importantes que celles des glomérules, car on voit souvent survenir l'anurie sans lésions marquées des glomérules, tandis que, dans les néphrites scléreuses, où les glomérules sont souvent très altérés et en majeure partie atteints par la sclérose, la polyurie n'est pas rare. En outre, chez les su-

1. Voir Ch. ACHARD, *Pathogénie et traitement des anuries*, Rapport au 1^{er} Congrès internat. d'urologie, Paris, oct. 1908.

jets morts anuriques, on trouve des lésions des tubes contournés dont la lumière est obstruée : c'est ce qui résulte des examens anatomo-pathologiques faits dans de bonnes conditions par Gilbert et Caussade (1) dans la pneumonie, par Castaigne dans l'intoxication par le sublimé. Dans les expériences que j'ai faites avec Paiseau, nous avons vu les grandes injections intra-veineuses de liquides hypotoniques provoquer la tuméfaction des cellules des tubes contournés, au point d'entraîner l'obstruction de ces tubes et l'anurie. Enfin l'obstruction des tubes urinaires est encore prouvée par certaines constatations cliniques chez les malades qui guérissent : quand l'anurie cesse, les premières urines émises contiennent souvent de nombreux cylindres et débris cellulaires qu'on retrouve dans le sédiment et qui constituaient vraisemblablement l'obstacle (2).

Mais on peut se demander si l'anurie cesse parce que les tubes se vident ou si les tubes se vident parce que la sécrétion reprend. Un fait que j'ai observé avec E. Feuillié paraît montrer que l'obstruction tubulaire peut être la cause de l'arrêt sécrétoire : dans un cas de sclérose rénale terminée par anurie, la plupart des tubes droits étaient obstrués, mais les tubes contournés étaient dilatés au-dessus de l'obstacle.

L'anurie peut relever dans quelques cas de l'œdème interstitiel du parenchyme rénal, décrit par J. Renaut (de Lyon) dans certaines néphrites.

Les lésions chroniques du parenchyme rénal gênent l'élimination de l'eau. Leur effet a été bien mis en lumière par Albarran (3), qui a proposé d'explorer le fonctionnement des reins à l'aide d'une épreuve de la polyurie provoquée. Elle consiste, chez les malades dont on veut explorer l'état fonctionnel de chaque rein, à pratiquer le cathétérisme de l'uretère, puis à faire ingérer 600 grammes d'eau et à recueillir toutes les demi-heures, pendant trois heures, les urines séparées de chaque rein. Cette recherche montre que le rein qui fonctionne mal élimine moins bien l'eau et moins bien aussi le chlorure de sodium et l'urée. Mais elle montre aussi que le rein malade fonctionne d'une façon plus constante et plus uniforme que le rein sain, ce dernier étant plus capable de s'adapter à des conditions variables et surtout à un surcroît de fonctionnement.

B. — Causes circulatoires. — Parfois aussi l'anurie ou du moins l'oligurie reconnaît pour cause des modifications de la circulation ou du

1. A. GILBERT et G. CAUSSADE, « De l'anurie pneumonique », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 26 juill. 1901, p. 1021.

2. BOURCY, « Discussion sur le choléra », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 4 nov. 1892, p. 761 ; — A. CHAUFFARD, « La néphrite par le sublimé », *Semaine médic.*, 11 janv. 1905, p. 13 ; « Intoxication mortelle par le sublimé », *Bull. médic.*, 8 févr. 1899.

3. J. ALBARRAN, *Ann. des mal. des organes génito-urinaires*, août 1903 ; *Exploration des fonctions rénales*, Paris, 1905.

sang. Ces conditions peuvent se rencontrer dans deux groupes de circonstances.

Dans un premier groupe, l'anurie ou l'oligurie est due à la diminution du champ des échanges sécrétoires à l'intérieur des reins : c'est le cas des grands infarctus qui suppriment une grande étendue de la surface sécrétante. J'ai vu, avec H. Grenet (1), un rein, dont la plus grande partie était annihilée par un vaste infarctus, ne fournir, par la séparation intra-vésicale, que quelques centimètres cubes d'urine.

C'est encore ce qui résulte des altérations étendues des capillaires rénaux qui en rétrécissent le calibre. Les ingénieuses expériences de Demoor (de Bruxelles) (2) ont montré que la circulation artificielle d'un liquide hypotonique dans le rein provoque un gonflement des cellules endothéliales des capillaires et, par suite, une diminution du débit sanguin qui ralentit aussi le débit de l'urine sécrétée, tandis que l'effet inverse a lieu quand le liquide qu'on fait circuler est hypertonique : il se produirait de cette manière, sous l'influence de la concentration variable du sang, une sorte de réglage automatique de la sécrétion. Mais les variations pathologiques de la concentration moléculaire du sang ne paraissent pas assez importantes pour que ce mécanisme intervienne dans la pathogénie des cas cliniques d'anurie.

Pour certains auteurs, des troubles de la circulation périphérique peuvent diminuer dans les reins le débit vasculaire, au point d'entraîner l'anurie. Schlayer, Hedinger et Takayasu (3) ont constaté, dans la néphrite uranique expérimentale, une inaptitude des vaisseaux du rein à réagir aux excitants diurétiques tels que le sucre, la caféine, etc. ; les vaisseaux de ces reins malades ne peuvent plus se dilater sous l'influence de ces excitants et la pléthysmographie le démontre. Toutefois, en répétant ces expériences avec Paiseau (4), nous avons constaté chez les animaux intoxiqués par l'urane des altérations épithéliales, allant jusqu'à la desquamation des cellules des tubes contournés, et nous nous sommes alors demandé si cette incapacité de réaction vasculaire n'était pas la conséquence de l'obstruction tubulaire. Or nous avons vu, en effet, l'obstruction des tubes par une injection préalable de paraffine dans le bassinet supprimer de même cette réaction vasculaire qui se produit chez l'animal sain sous l'influence d'une injection de lactose. Par contre, chez l'animal intoxiqué par le sublimé, l'altération de l'épithélium n'étant que légère et limitée, la réaction vasculaire se produit

1. CH. ACHARD et H. GRENET, « Séparation des urines dans un cas d'infarctus volumineux de l'un des reins », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 27 mars 1903, p. 342.

2. DEMOOR, « Rôle de la pression osmotique dans les fonctions du foie, des poumons et des reins », *Arch. internat. de physiol.*, 1906, p. 340.

3. SCHLAYER, HEDINGER et TAKAYASU, « Ueber nephritisches Œdem », *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1907, Bd 91.

4. CH. ACHARD, *Pathogénie et traitement des anurics*, Rapp. au 1^{er} Congr. internat. d'urologie, Paris, 1908.

sous l'influence de l'injection diurétique. Il paraît donc qu'il ne s'agit pas d'une action toxique sur les vaisseaux, mais d'une obstruction tubulaire.

Il n'en est pas moins certain que l'état des vaisseaux joue un rôle dans le mécanisme des oliguries et anuries, notamment par l'effet des actions vaso-motrices. C'est même à cet effet indirect seulement qu'on a limité en général l'action du système nerveux sur la sécrétion rénale.

Dans un second groupe de faits, le débit de l'eau dans les vaisseaux du rein est diminué. Ainsi survient l'oligurie lorsque, par asphyxie ou déshydratation, la viscosité du sang devient excessive; c'est aussi ce qu'on a pu provoquer expérimentalement par injection de gomme arabique dans le sang (1). La diurèse diminue encore quand diminue la masse du sang, notamment en cas de **spoliations aqueuses** considérables, dans les diarrhées cholériques par exemple, les sueurs profuses, les vomissements incoercibles.

Des causes mécaniques peuvent diminuer le débit dans les vaisseaux du rein, et même le simple passage de la position couchée à la position debout peut déterminer une oligurie orthostatique, comme je l'ai constaté avec R. Demanche, par suite de l'extravasation de liquide qui se produit transitoirement dans la partie du système lacunaire qui est en rapport avec le domaine de la veine cave inférieure.

Dans les affections rénales, c'est à une diminution de l'irrigation du rein sous l'influence des déplacements résultant de la pesanteur que se produit avec plus d'ampleur, dans la position debout, l'**oligurie orthostatique**, étudiée par Linossier et Lemoine. Inversement, chez la femme enceinte, l'utérus gravide soutenant le rein dans la station verticale et le déplaçant, au contraire, dans la position couchée, c'est une oligurie clinostatique qu'on observe (2).

On peut dire que tout afflux d'eau hors des vaisseaux, par extravasation dans le système lacunaire, entraîne l'oligurie, et Chauffard (3) a bien montré, chez les cardiaques œdémateux, l'inversion remarquable

1. H. ROGER et M. GARNIER, *Arch. de méd. expériment.*, mai 1913, p. 273.

2. CARLES (« Quelques recherches nouvelles sur les modifications de la sécrétion urinaire dans la station debout », *Province méd.*, 11 déc. 1909) a vu diminuer l'oligurie orthostatique en appliquant aux membres inférieurs une bande élastique, de manière à restreindre l'extravasation.

G. LINOSSIER et G.-H. LEMOINE, « Influence de l'orthostatisme sur le fonctionnement du rein », *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 avril 1903, p. 466; « Influence de l'orthostatisme sur la réaction urinaire au point de vue sémiologique », *Ibid.*, p. 469; « Influence de l'orthostatisme sur le fonctionnement du rein », *Ibid.*, 9 mai 1903, p. 605; « Influence de l'orthostatisme sur le fonctionnement du rein à la fin de la grossesse », *Ibid.*, 15 avril 1905, p. 691; « Mécanisme de l'albuminurie et de l'oligurie orthostatique », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 19 mars 1909, p. 565.

3. A. CHAUFFARD, « Rapport des courbes d'urine et de poids chez les asthéniques à grands œdèmes », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 26 juin 1903, p. 749.

des deux courbes du volume des urines et de l'accroissement de poids qui mesure le volume des œdèmes. Depuis, des faits semblables ont été maintes fois notés dans les hydropisies brightiques ou cirrhotiques.

Dans les cirrhoses, l'oligurie peut être considérable et j'ai vu un malade, dont l'ascite se reproduisait très vite après les ponctions, rester complètement anurique pendant deux ou trois jours, jusqu'à ce qu'on se décidât à le ponctionner de nouveau (*fig.*) 25.

La simple oligurie n'est pas le seul trouble du débit urinaire qui ré-

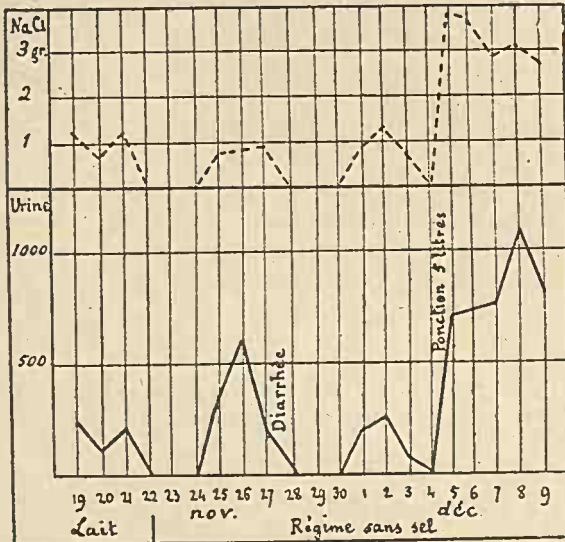


FIG. 25. — Anurie intermittente dans un cas d'ascite cirrhotique. Le régime sans sel rétablit les urines que la diarrhée fait ensuite cesser passagèrement. Puis, après ponction, la diurèse reprend. L'élimination chlorurée (au-dessus) est parallèle à l'élimination aqueuse.

sulte d'un trouble circulatoire. Dans l'hypertension portale en particulier, on peut observer un retard dans l'élimination de l'eau ingérée (1) : c'est ce que Gilbert et ses élèves ont décrit sous le nom d'*opsurie*. Chez le sujet normal, soumis à un régime fixe et prenant deux repas à midi et à huit heures du soir sans rien boire dans l'intervalle, on voit, en récoltant la totalité des urines toutes les 4 heures, que les éliminations les plus abondantes suivent les repas et les moins abondantes s'en écartent le plus, c'est-à-dire s'observent le matin. Chez un malade atteint d'hyper-

1. A. GILBERT et P. LEREBoullet, *C. R. de la Soc. de biol.*, 9 mai 1901 ; — M. VILLARET, *Les troubles du débit urinaire dans les affections hépatiques*, Thèse de Paris, juill. 1906 ; — A. GILBERT et A. LIPPMANN, « De l'exagération des variations quotidiennes du taux urinaire (anisurie) chez les hépatiques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 9 juin 1906, p. 994 ; « Note sur l'égalisation du taux urinaire quotidien (isurie) dans la cirrhose alcoolique », *Ibid.*, 3 avril 1909, p. 588.

tension portale, dans les mêmes conditions, les éliminations plus fortes, au lieu de correspondre à la période des 4 heures qui suivent les repas,

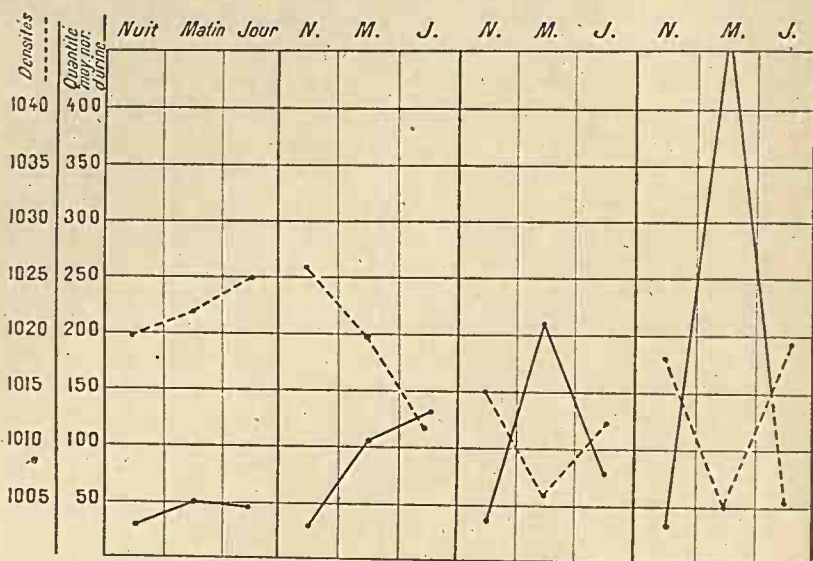


Fig. 26. — Épreuve de la polyurie expérimentale chez un sujet normal (VAQUEZ et COTTET).

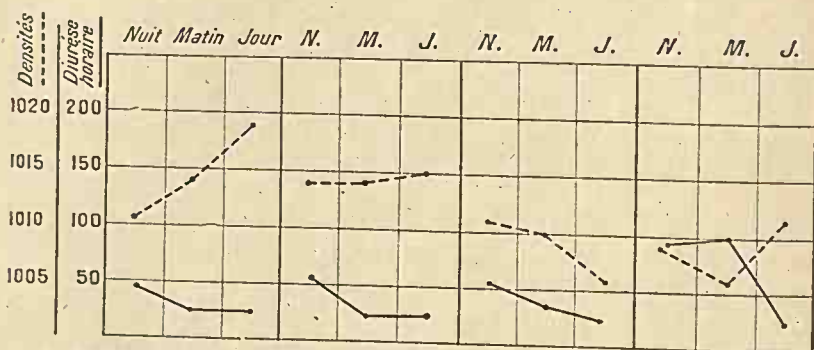


Fig. 27. — Épreuve de la polyurie expérimentale chez un malade atteint de néphrite scléreuse avec hypertension artérielle (VAQUEZ et COTTET).

sont reculées à la période suivante et même quelquefois au delà. Il peut arriver, quand l'opsiurie est peu intense, que l'on constate une égalisation de la courbe urinaire : c'est ce qui se voit notamment dans l'hypertension portale du foie cardiaque. Si elle est très intense, la diurèse du déjeuner peut être reculée jusqu'après le dîner ; mais on voit s'éle-

ver la courbe d'une façon continue du déjeuner au diner et se produire une seconde ascension la nuit ou le lendemain matin. Un retard de la diurèse consécutive aux repas s'observe aussi, en raison de la stase rénale, chez les cardiaques : c'est la nuit que la diurèse est au maximum (nycturie de Péhu) (1).

L'épreuve de la diurèse provoquée, imaginée par Albarran pour l'exploration du rein, est aussi influencée par l'état de la circulation.

Chez un sujet sain, l'ingestion le matin à jeun de 500 grammes d'eau provoque, dès la première ou la deuxième heure, une diurèse marquée, qui diminue brusquement l'heure suivante. Le volume des urines pendant les six heures qui suivent l'ingestion s'éloigne peu de 500 grammes. Chez un malade atteint d'hypertension portale, cette ingestion n'augmente pas le volume des urines de six heures et parfois même la diminue, parce que l'absorption intestinale est gênée. Chez les cardiaques et les rénaux, Vaquez et Cottet (2) qui ont étudié cette épreuve, ont montré que le ralentissement de la diurèse est plus marqué si l'épreuve est faite dans la position debout que dans la position couchée, parce que l'orthostatisme accentue chez eux la stase rénale.

De plus, chez les cardiaques maintenus dans le décubitus dorsal, l'élimination est à peu près normale, ce qui n'a pas lieu chez les rénaux.

Cette action de l'orthostatisme ne s'observe pas au même degré dans le cas d'hypertension portale. Mais déjà, comme je l'ai signalé avec R. Demanche, chez le sujet normal on peut la constater à l'état d'ébauche.

C. — *Causes nerveuses.* — Les anuries de cause nerveuse s'observent en cas de lésions du système nerveux et, de plus, probablement par un mécanisme réflexe, dans les traumatismes lombaires, les affections unilatérales d'un rein ou même dans les lésions éloignées susceptibles de provoquer des réflexes inhibiteurs. L'anurie est décrite aussi parmi les manifestations de l'hystérie, mais la question de l'anurie hystérique mériterait une revision.

Le plus ordinairement en clinique l'anurie relève d'une pathogénie complexe ; elle est rarement simple et liée à une seule cause. C'est ainsi qu'en particulier dans les néphrites chroniques, aux lésions anciennes, primordiales, s'associent le plus souvent des lésions récentes, des

1. PÉHU, « De la nycturie dans les affections cardio-vasculaires », *Rev. de méd.*, 1903.

2. H. VAQUEZ et J. COTTET, « Recherches et considérations cliniques sur le rythme de la sécrétion urinaire et sur la diurèse provoquée par ingestion d'eau (polyurie expérimentale) », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 20 mai 1910, p. 648 ; « Épreuve de la diurèse provoquée ; polyurie expérimentale ; valeur sémiologique du rythme d'élimination urinaire de l'eau et des chlorures », *Presse méd.*, 27 nov. 1912, p. 993 ; — VAQUEZ et SARAGEA, « L'épreuve de la diurèse provoquée comparée aux autres méthodes d'exploration rénale chez les sujets hypertendus », *Presse méd.*, 8 août 1923, p. 689.

troubles circulatoires, de la diapédèse, etc., dont l'ensemble concourt à provoquer l'anurie.

De ces considérations découlent certaines conséquences thérapeutiques. Si l'anurie est excrétoire, il faut, si l'on peut, lever l'obstacle. Si elle est sécrétoire, il faut s'efforcer de stimuler la sécrétion rénale. C'est à quoi vise l'opothérapie, notamment sous la forme de la macération de reins frais de porc, préconisée par J. Renaut (de Lyon), mais les résultats en sont irréguliers. J. Teissier (de Lyon) conseille l'injection de sérum de veine rénale de chèvre, qui renfermerait des produits de sécrétion interne du rein, mais ce sérum n'est pas toujours inoffensif. Parmi les diurétiques rénaux, la théobromine exerce une action directe sur le parenchyme rénal. Les diurétiques sucrés augmentent le débit du sang dans le rein et y élèvent la tension.

B. — Excès d'élimination. — Déshydratation. — Polyurie.

1. — Syndrome de déshydratation.

L'excès d'élimination de l'eau produit une déshydratation de l'organisme, qui se manifeste par certains signes dont l'ensemble forme un syndrome assez caractéristique que Chauffard a mis en évidence (1). Le faciès prend un aspect spécial : le visage est ridé, les traits sont tirés, les yeux enfoncés dans les orbites ; le sujet paraît amaigri ; la peau est flasque et, si on la prend entre deux doigts, elle garde facilement le pli. Ces caractères sont très apparents chez le nouveau-né atteint de diarrhée ; il s'y joint une dépression des fontanelles, facile à constater. On note aussi un abaissement de la tension artérielle et une hypotonie du globe oculaire, attribuée par Krause à la lipémie dans le coma diabétique, mais rapportée à la déshydratation par Taillens. Parfois surviennent du hoquet, des crampes musculaires. Si la déshydratation se prolonge, les accidents peuvent aboutir à la tétanie, au délire, au coma et à la mort.

L'examen du sang montre un accroissement de densité ; dans ce coma diabétique avec déshydratation, Chauffard et ses élèves ont trouvé 1068, alors que dans le diabète, d'après Lyonnet, la densité n'est que de 1062 en moyenne, au lieu de 1055 à 1060 à l'état normal. Ces mêmes auteurs ont noté une azotémie de 1^{gr},20 à 1^{gr},50 0/0 et de la

1. A. CHAUFFARD et H. RENDU, « Le syndrome de déshydratation aiguë dans le coma diabétique », *Rev. de méd.*, juin 1912, p. 417 ; — A. CHAUFFARD, M^{lle} LE CONTE et M. DORIC, « La déshydratation du sang et des organes dans le coma diabétique », *Presse médic.*, 2 avril 1917, p. 185.

polycythémie (8.340.000 globules rouges). A l'autopsie, les tissus, à l'analyse, ont aussi présenté une moindre teneur en eau (1) :

	État normal	Coma diabétique	Coefficient de déshydratation
Foie..... eau p. 1.000	750	735	15 0/0
Cerveau...	760	730	30 —
Rein.....	820	760	60 —
Pancréas .	745	650	95 —

2. — Causes de déshydratation.

Les causes de déshydratation sont variées. C'est d'abord la *diarrhée* telle qu'elle se rencontre au cours des dysenteries graves et surtout du choléra. Ce sont ensuite les *vomissements* incoercibles de la grossesse et ceux des sténoses pyloriques qui interdisent le passage des liquides dans l'intestin et par conséquent leur absorption, et qui, de plus, entraînent souvent une hypersécrétion de liquide gastrique. Plus rarement les *sueurs profuses*, cause essentiellement transitoire, ou l'excès d'*exhalation pulmonaire* par hyperpnée suffisent à produire une déshydratation de quelque importance.

Ces diverses conditions peuvent se trouver réunies : dans certains comas, l'impossibilité d'ingérer des boissons, les sueurs abondantes et la respiration profonde et stertoreuse ajoutent leur action pour produire la déshydratation de l'organisme. Chauffard a mis en relief cette association de causes et, notamment les vomissements, la diarrhée, la dyspnée du type Kussmaul dans le coma diabétique. Mais il faut se garder de rapporter à cette simple déshydratation, comme l'ont fait certains auteurs (Bouchard, Brissaud, Vogel, Taylor), toute la pathogénie du coma diabétique ; c'est, au contraire, le coma qui est la cause de la déshydratation.

C'est surtout la *polyurie* qui entraîne une déshydratation de l'organisme. Elle peut être passagère ou durable.

Passagère, elle se présente le plus souvent sous la forme de phénomènes critiques à la fin des maladies aiguës (2) ; elle est alors d'un pro-

1. RUMPF, « Zur Entstehung des Coma diabeticum », *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1902, Bd LIV, p. 261) avait constaté aussi cette déshydratation :

	État normal	Coma diabétique		Coefficient de déshydratation
Sang.....	788,7	732,5	0/00	7 0/0
Cœur.....	897	773	—	14
Foie.....	838,4	733,7	—	12

2. P. CARNOT et F. RATHERY (« Effets diurétiques des humeurs au cours des crises polyuriques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 juill. 1923, t. 89, p. 495) ont trouvé que, au moment des crises polyuriques, l'urine, mais non le sérum sanguin, possède parfois des propriétés diurétiques.

nostic favorable ; elle peut aussi s'observer à la suite de la balnéothérapie froide dans les pyrexies aiguës. Mais rapidement, en général, l'ingestion de boissons met fin à la perte d'eau.

Durable, elle constitue un véritable trouble morbide et se traduit par le besoin de boire ou *polydipsie*, et par tous les signes cardinaux du diabète sucré ou insipide. Dans le *diabète sucré*, la polyurie paraît être une conséquence de la soif provoquée par l'hyperglycémie et utile pour débarrasser le sang d'un excès de glycose. Dans le *diabète insipide*, il semble que la polyurie soit le fait primitif et il convient de séparer ces cas de ceux de la potomanie, car ils'agit, non d'un besoin factice de boire, mais d'un besoin réel, commandé par la polyurie. D'ailleurs, chez ces polyuriques, la déshydratation est souvent manifeste, la peau est flasque, la bouche sèche. Si l'on établit chez eux le bilan de l'eau, l'on constate que l'entrée du liquide est égale à la sortie, mais ils sont toujours en imminence de déshydratation.

3. — *Diabète hydrurique. — Polyurie simple.*

CARACTÈRES CLINIQUES. — La polyurie simple ou diabète hydrurique débute parfois d'une façon insidieuse et lente, mais parfois assez brusquement.

L'urine atteint un volume qui peut être vraiment extraordinaire. Souvent il ne s'élève qu'entre 7 et 10 litres, mais on l'a vu monter à 20 et 30 litres et Pidoux a même noté dans un cas 45 litres. Un enfant de 13^{ans}, 200, observé par Vierordt, rendait 121,300 d'urine par jour. Un autre de 9^{ans}, 500, observé par Van der Heyden, urinait son poids d'eau.

De telles urines, on le conçoit, sont peu chargées. Elles sont pâles et même à peu près incolores, sans saveur et fort peu acides. Leur densité n'est que de 1,001 à 1,010 et leur point cryoscopique de — 0°,26 à — 0°,36. Néanmoins l'excrétion totale des matériaux solides en vingt-quatre heures peut dépasser un peu la moyenne, mais leur dilution est considérable. C'est ce qui fait que les médicaments et l'alcool sont fort bien tolérés à cause de leur dilution : Pidoux citait le cas d'un polyurique qui buvait 20 litres de vin par jour.

Un régime carné diminue un peu la polyurie ; mais la privation des boissons ne la supprime pas et provoque des accidents de déshydratation. La fièvre intercurrente diminue le volume des urines. Les diurétiques n'ont guère d'effet.

On a remarqué, avec Falck et Neuschler, que l'élimination supplémentaire qui suit une ingestion d'eau a lieu plus tardivement qu'à l'état normal : il y a donc bradyurie. Inversement, Kraus a signalé le fait contraire, la tachyurie.

Il arrive parfois que le volume des urines dépasse celui des ingestions quotidiennes de liquide, alors qu'à l'état normal il lui correspond assez

bien. C'est sans doute que l'organisme du polyurique réduit ses pertes d'eau par les voies accessoires, presque tout le liquide prenant la voie rénale.

Il est rare que la polyurie simple s'accompagne d'une polyphagie importante.

Mais on observe, de plus, quelques autres troubles.

Les uns sont d'ordre digestif et tiennent à l'excès des boissons : dyspepsie et dilatation gastrique. D'autres résultent de la déshydratation : sécheresse buccale, sécheresse de la peau, constipation, hypothermie périphérique.

Il y a quelquefois des palpitations, de l'hypertension artérielle.

Un certain amaigrissement n'est pas rare ; il peut, il est vrai, résulter de la déshydratation générale ; mais on a signalé des formes graves avec dénutrition et perte rapide de poids : 10 kilogrammes en huit jours dans un cas de Mathieu et Ballet. Mongour et Gentès ont décrit un diabète insipide grave avec lésions pancréatiques.

En général, pourtant, le pronostic est assez bénin. La maladie apporte un peu de gêne à la vie courante, mais elle dure souvent très longtemps sans complications, avec des accalmies et des recrudescences.

CAUSES ET PATHOGÉNIE. — Les *données étiologiques* apprennent que la polyurie simple est plus fréquente dans le sexe masculin, qu'elle se développe surtout entre 20 et 40 ans, mais n'est pas rare dans la seconde enfance. On l'a vue, d'ailleurs, dans le très jeune âge : 17 mois (Variot), 9 mois (Boyd Kay), 6 mois (Delasfield et Rachel).

L'*hérédité* est quelquefois remarquable. Debray la signale chez 2 frères et 2 sœurs, Héré chez 3 frères, 1 sœur et 1 oncle ; Weill a rapporté l'histoire de la famille Schwartz, qui, sur 78 membres, comptait 23 polyuriques dont l'affection avait débuté à l'âge de 4 mois, alors que les garçons épargnés avaient un doigt surnuméraire.

On a vu survenir la polyurie essentielle après une *maladie aiguë* : dans 10 0/0 des cas suivant Van der Heyden, dans 17 0/0 suivant Külz. Klippel et Lacroix ont étudié des faits de ce genre. J'en ai vu un cas à la suite d'un ictère infectieux.

L'influence du système nerveux est souvent invoquée.

On a vu, en effet, la maladie survenir dans des cas de tumeurs cérébrales, hydrocéphalie, méningites, sclérose en plaques. Kahler, en 1885, a rassemblé 24 cas de traumatismes craniens.

Les névroses et psychoses figurent dans cette étiologie ; on y rattache des cas d'épilepsie, de maladie de Parkinson, de maladie de Basedow, pour lesquels on ne se contenterait plus aujourd'hui d'invoquer un trouble nerveux sans lésion. La part de l'hystérie a été faite très large par Debove, Ballet, Babinski, Mathieu, Ehrhardt, et Babinski avait guéri la maladie par suggestion.

Dans des cas de névralgies, de névrites, on admettait une action réflexe.

Ce qui servait surtout de base à la THÉORIE NERVEUSE de la polyurie simple, c'était la célèbre expérience de Cl. Bernard sur la polyurie provoquée par la piqûre du bulbe en un point voisin de celui qui détermine la glycosurie. A la vérité l'expérience de Cl. Bernard ne donnait lieu qu'à la polyurie transitoire. Mais Kahler avait obtenu la polyurie durable en injectant à des lapins un peu de nitrate d'argent dans l'encéphale, de manière à léser la partie caudale du pont et particulièrement de la moelle allongée près du corps restiforme. Les animaux étant à un régime fixe et urinant moins de 50 centimètres cubes par jour avant l'opération, ils rendaient ensuite 200 à 500 centimètres cubes par jour et buvaient beaucoup plus d'eau.

Quand on eut étudié les glandes endocrines et rattaché à des troubles hypophysaires une série d'affections, telles que l'acromégalie, le syndrome adiposo-génital, une forme d'infantilisme, une forme de diabète sucré, la polyurie simple, on pensa que celle-ci, parfois associée aux syndromes précédents, était due à l'insuffisance de la sécrétion de l'hypophyse.

Harvey Cushing apporta des expériences à l'appui de cette opinion. Mais l'expérimentation est délicate, l'hypophyse étant accolée au plancher du 3^e ventricule qu'il est difficile de respecter entièrement, et étant, en outre, profondément située entre d'énormes sinus veineux et de gros troncs artériels.

La THÉORIE HYPOPHYSAIRE paraissait d'autant plus acceptable qu'elle se réclamait d'un fait thérapeutique encore mal élucidé : c'est que les injections d'extrait d'hypophyse diminuaient la diurèse chez les malades (Farini, P. Lereboullet, Van den Velden) et chez les animaux (1). Toutefois, cette action s'est montrée très inconstante et toujours passagère. De plus l'extrait d'hypophyse agit aussi parfois sur la polyurie brightique dont la pathogénie est bien différente (2). Enfin, comme je l'ai fait remarquer (3), comment concilier la théorie hypophysaire de la polyurie et de la glycosurie, parfois associée, avec ce fait contradictoire que l'injection d'extrait d'hypophyse combat la polyurie, mais facilite la glycosurie en provoquant l'insuffisance glycolytique ?

Les recherches expérimentales, très remarquablement conduites, de Jean Camus et G. Roussy (4), ont complètement changé cette concep-

1. M. GARNIER et E. SCHULMANN, « Action de l'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse sur la sécrétion urinaire », *C. R. de la Soc. de Biol.*, 11 juillet 1914, t. 77, p. 335 ; — K. MOTZFELD, « Experimental studies on the relation of the pituitary body to renal function », *Journ. of experim. Med.*, 1917, p. 153.

2. J. LHERMITTE, « De l'influence dissociée de la ponction lombaire et de l'injection de rétropituitrine sur la polyurie brightique », *Réun. neurolog.*, juin 1922, *Rev. neurolog.*, p. 761 ; — Ch. FOIX et THÉVENARD, « A propos de l'action de l'extrait du lobe postérieur d'hypophyse sur la diurèse », *Ibid.*, p. 774.

3. ACHARD, *Bull. de l'Acad. de méd.*, 10 nov. 1924.

4. Jean CAMUS et G. ROUSSY, « Hypophysectomie et polyurie expérimentales », *C. R. de la Soc. de Biol.*, 29 nov. 1913, t. 75, p. 483 ; « Polyurie expérimentale par lésions de la base du cerveau. La polyurie dite hypophysaire », *Ibid.*, 20 déc.,

tion. Après l'hypophysectomie, ces expérimentateurs ont vu survenir dans les premiers jours une polyurie qui entraînait la polydipsie ; mais ils ont pu se convaincre qu'elle était due en réalité à des lésions superfi-

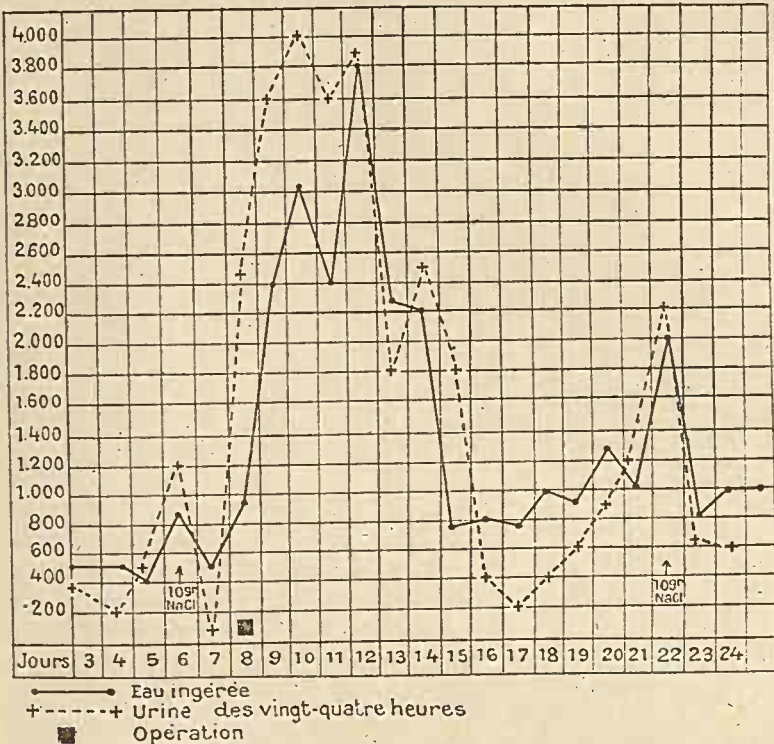


FIG. 28. — Diabète insipide expérimental par piqure du *tuber cinereum* chez le chien (P. BAILEY et E. BREMER). Après l'opération, la diurèse augmente considérablement. Au début, la polyurie l'emporte sur la soif. L'ingestion de 10 gr. de NaCl a produit un effet diurétique plus marqué après l'opération qu'avant.

cielles de la base du cerveau, dans la région opto-pédonculaire. En effet, quand ils déterminaient des lésions de l'hypophyse sans lésions de la base du cerveau, la polyurie manquait. Au contraire, la lésion de la base sans lésion de l'hypophyse entraînait la polyurie qui allait jusqu'à dépasser dans son volume quotidien la moitié du poids de l'animal. Enfin, après avoir enlevé l'hypophyse, ils pouvaient, en piquant la base

p. 628 ; « Polyurie et polydipsie par lésions nerveuses ; régulation de la teneur en eau de l'organisme », *Ibid.*, 24 janv. 1914, t. 76, p. 121 ; « Polyurie par lésion de la région opto-pédonculaire de la base du cerveau, etc. », *Ibid.*, 9 mai, p. 773 ; « Localisation anatomique des lésions de la base du cerveau provoquant la polyurie chez le chien », *Ibid.*, 30 mai, p. 877 ; « Polyurie expérimentale permanente (diabète insipide) », *Ibid.*, 29 mai 1920, t. 82, p. 764 ; « Diabète insipide expérimental et atrophie génitale », *Ibid.*, 12 juin, p. 901.

du cerveau, provoquer encore la polyurie. Cette polyurie expérimentale

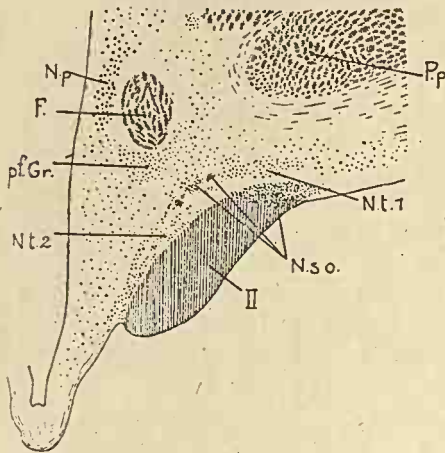


FIG. 29. — Noyaux du *tuber cinereum* et de la région hypothalamique chez l'homme (Spiegel et Zweig).

N. p., noyau paraventriculaire; F., fornix; p. f. Gr., noyau du fornix; N. t. 2, noyau médian du tuber; II, bandelette optique; N. s. o., noyau supra-chiasmatique; N. t. 1., noyau latéral du tuber; P. p., pied du pédoncule cérébral.

a bien, d'ailleurs, tous les caractères du diabète insipide : ils l'ont vue persister depuis trois ans chez un chien.

En même temps, ces auteurs faisaient la même démonstration pour d'autres syndromes attribués à l'hypophyse : syndrome adipo-génital, infantilisme, glycosurie.

Ces données toutes nouvelles ne furent pas sans soulever quelques objections. Elles furent confirmées bientôt par Houssay, Carulla et Romana et par Percival, Bailey et F. Bremer (1).

Chez l'homme, on a trouvé dans quelques cas des lésions comparables à celles des cas expérimentaux.

Déjà Claude et Lhermitte avaient constaté l'intégrité de l'hypophyse dans un cas de polyurie avec tumeur du troisième ventricule. Puis P. Lereboullet, Cathala et Mouzon (2) avaient fait une constatation semblable chez un sujet atteint d'infantilisme dit hypophysaire. Mais une observation de Lhermitte (3) est plus précise parce qu'elle met en évidence, avec l'intégrité de l'hypophyse, une méningite basilaire et des lésions histologiques du noyau supra-chiasmatique, du noyau propre du tuber et du noyau paraventriculaire. Chez un sujet atteint de polyurie de 7 ou 8 litres et d'attaques épileptiques, Jean Camus, G. Roussy et Le Grand (4) ont trouvé des lésions des noyaux de

1. B.-A. HOUSSAY, « La policeria hipofisaria ». Soc. med. argent., 3 mai 1915. *Prensa. med. argent.*, 20 mai 1915, p. 451. — B.-A. HOUSSAY, J.-E. CARULLA et L. ROMANA, « Polyurie par piqûre cérébrale chez le chien normal et chez le chien privé d'hypophyse », Soc. de biol. de Buenos-Ayres, 10 juin 1920, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 83, p. 1250. — P. BAILEY et F. BREMER, « Experimental Diabetes insipidus », *Arch. of int. Med.*, déc. 1921, vol. 28, p. 221.

2. P. LEREBoullet, J. MOUZON et CATHALA, « Infantilisme dit hypophysaire, par tumeur du 3^e ventricule. Intégrité de l'hypophyse », Soc. de neurol., 2 déc. 1920, *Rev. neurolog.*, 1921, p. 154.

3. J. LHERMITTE, « Le diabète insipide d'origine infundibulaire. Étude anatomoclinique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 18 mars 1922, t. 86, p. 579.

4. JEAN CAMUS, G. ROUSSY et A. LE GRAND, « Un cas de diabète insipide par lésion de l'infundibulum », *C. R. de la Soc. de biol.*, 1^{er} avril 1922, t. 86, p. 719.

l'infundibulum et du tuber, mais l'hypophyse était abcédée (1).

Ainsi, à peine édifiée, s'écroulait la théorie endocrinienne des syndromes dits hypophysaires, pour faire place à l'ancienne théorie nerveuse, mais rajeunie et précisée, puisqu'on avait pu déterminer exactement les centres nerveux responsables de ces troubles. La polyurie paraît relever surtout des lésions du noyau propre du tuber, la glycosurie de celles du noyau paraventriculaire. La proximité de ces divers centres explique, par leur atteinte simultanée, la fréquence des associations cliniques de la polyurie à la glycosurie et de ces deux syndromes au syndrome adiposo-génital (2).

Avec Léon Binet, j'ai observé un malade qui, avec une polyurie de 6 à 7 litres, avait une élimination normale d'urée et de corps créatiniques, et une glycémie normale, mais chez qui l'épreuve de l'exhalation carbonique après ingestion de sucre montrait une insuffisante utilisation du glucose avec combustion régulière du lévulose, c'est-à-dire un léger degré d'insuffisance glycolytique.

L'encéphalite léthargique a fourni dans ces dernières années nombre d'exemples de telles associations. Elle peut entraîner la polyurie qui présente tous les caractères du diabète insipide et coïncide avec l'obésité (3), quelquefois avec des troubles génitaux ou la glycosurie.

L'hémianopsie bitemporale, qui caractérise la lésion de chiasma des nerfs optiques, peut aussi se rencontrer dans le diabète insipide (4).

J'ai vu un malade, syphilitique, chez qui la polyurie simple coexistait avec des signes de névrite rétro-bulbaire : rétrécissement concentrique et régulier du champ visuel avec scotome central pour le vert (5).

Les lésions infundibulo-tubériennes, selon Jean Camus et Roussy, altéreraient des centres régulateurs des échanges hydriques. Ils ad-

1. Voir aussi : M. PINCHERLE et L. MAGNI, « Note clinique, anatomique et de pathogenèse sur le diabète insipide juvénile », *Arch. de patol. et clin. med.*, juin 1924 : deux examens histologiques ; dans un cas, lésions de l'hypophyse et du tuber ; dans l'autre, intégrité de l'hypophyse et lésions cellulaires du tuber ; — C.-I. URECHIA et N. ELEKES, « Syndrome adiposo-génital et polyurie. Examen microscopique du tuber cinereum », *Rev. neurolog.*, mars 1925, p. 330 ; lésions des noyaux tubériens, légère prolifération conjonctive de l'hypophyse.

2. J. CAMUS, G. ROUSSY et J. GOURNAY, « Association et dissociation des syndromes infundibulo-tubériens », *Soc. de neurol.*, 7 févr. 1924, *Rev. neurolog.*, févr. 1924, p. 266.

3. J'en ai cité d'assez nombreux cas dont un personnel : Ch. ACHARD, « Encéphalite léthargique. Reprises et manifestations tardives », *Progrès méd.*, 21 juillet 1923 ; — L. RIVET, L. ROUQUÈS et Ch. JANY, « Syndrome adiposo-génital lié à une encéphalite léthargique », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 27 févr. 1925, p. 311 ; — M. VILLARET, « Sur un cas d'obésité et de polyurie post-encéphalitiques », *Journ. de méd. de Paris*, 29 janv. 1924 ; — L. Van BOECKEL, A. BESSEMANS et C. NÉLIS, *L'encéphalite léthargique*, Bruxelles, 1923, p. 109.

4. REDSLOB, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1912 ; — SPANBOCK et STEINHAUS, *Ibid.*, — OPPENHEIM, *Virchow's Arch.*, Bd 104 et NOTHNAGEL'S, *Pathol.*, Bd 9 ; — FUTCHER, « Diabetes insipidus with a report of five cases », *Johns-Hopkins Hosp. Bull.*, 1902.

5. Ch. ACHARD, *Clinique méd. de l'hôpital Beaujon*, 2^e série.

mettent même qu'il peut y avoir polyurie sans polydipsie, ce mécanisme étant profondément dérégulé, quoique le plus souvent les entrées d'eau viennent compenser les sorties (1).

Si le rôle des centres nerveux infundibulo-tubériens paraît bien établi dans la pathogénie du diabète insipide, on connaît beaucoup moins bien la manière dont ces centres agissent pour produire la « fuite d'eau » qui caractérise cette affection.

Comme il ne semble pas que le système nerveux agisse directement sur le rein par des filets sécréteurs, c'est plutôt indirectement par une action vaso-motrice que le rein serait influencé par les troubles nerveux, à moins que ces troubles nerveux ne provoquent des désordres endocriniens capables d'influencer la sécrétion rénale.

Dans des cas où l'on voit les malades uriner jusqu'à 30 litres et plus par jour, les fonctions rénales semblent normales. Ambard et Aubertin (2) ont trouvé normales l'azotémie et la constante uréo-sécrétoire, et les albumines du sang sont également au taux normal de 70 à 80 0/00. Toutefois il y a des modifications dans les seuils d'excrétion du chlore et de l'eau. Si l'on supprime brusquement les boissons aux malades, on voit s'élever la concentration moléculaire du sang et la chlorémie (jusqu'à $\Delta = -0^{\circ},69$ et NaCl 10,3 0/00, d'après Socin) (3), et pourtant la sécrétion chlorurée s'élève transitoirement, parce que le seuil rénal de l'excrétion chlorurée ne monte pas assez vite et reste en retard sur l'élévation de la chlorémie. Inversement, l'homme sain chez qui, comme l'a vu W.-H. Veil (4), l'ingestion quotidienne de 6^l,750 d'eau pendant onze jours crée une sorte de diabète insipide artificiel, sans augmenter le poids du corps ni modifier la concentration moléculaire du sang, ni la chlorémie ($\Delta = -0^{\circ},55$ à $-0^{\circ},57$; NaCl 6 à 6,34 0/00), subit, lorsqu'il ramène ensuite brusquement ses boissons au volume de 2^l,550, une soif vive avec accroissement de la concentration moléculaire du sang et de la chlorémie : ce qui peut s'interpréter, d'après Ambard et Lux (5), par la modification du seuil de l'excrétion aqueuse sous l'in-

1. On s'est demandé si les centres nerveux infundibulo-tubériens n'agissent pas en provoquant une formation exagérée de bases puriques, qui sont diurétiques et dont l'excrétion est accrue dans les lésions expérimentales de ces centres. — J. CAMUS, J. GOURNAY et FITERRE, « Sur le mécanisme du diabète insipide », *C. R. de l'Acad. des sc.*, 23 juill. 1923, t. 177, p. 289; — J. CAMUS et J.-J. GOURNAY, « Action diurétique des bases puriques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 9 févr. 1924, p. 335.

J. CAMUS, J. GOURNAY et FITERRE. « Sur le mécanisme du diabète insipide. » *C. R. de l'Acad. des sciences*, 13 juillet 1923, t. 177, p. 289.

2. L. AMBARD et C. AUBERTIN, « Note sur le fonctionnement rénal dans le diabète insipide », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 6 mars 1914, p. 437.

3. SOCIN, « Ueber Diabetes insipidus », *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1913, Bd 78.

4. W.-H. VEIL, « Ueber die Wirkung gesteigerter Wasserzufuhr auf Blutzusammensetzung und Wasserbilanz », *Deuts. Arch. f. klin. Med.*, 1916, Bd 119, p. 376.

5. L. AMBARD et H. LUX, « Le diabète insipide », *Arch. des mal. des reins*, avril 1922, p. 78.

fluence de l'abondante ingestion d'eau, celle-ci ayant abaissé le seuil. Chez le sujet sain, la suppression des boissons ne supprime pas toute excrétion aqueuse et par conséquent augmente la concentration du sang, mais d'une façon lente. Chez le malade polyurique, c'est aussi ce qui se produit, mais d'une façon bien plus rapide et plus accentuée; l'hyperchlorémie est la conséquence de la polyurie. Comme il est de règle en pathologie, le malade diffère du bien portant par l'infériorité de son adaptation aux perturbations de son équilibre.

Erich Meyer et R. Meyer-Bisch ⁽¹⁾, à propos d'un cas de sarcome de la base du crâne qui avait détruit le lobe postérieur de l'hypophyse et avait provoqué le diabète insipide par accès, sans action thérapeutique de l'extrait hypophysaire, admettent deux sortes de diabète insipide. Dans l'une, hypochlorémique, le trouble est simplement rénal, comme l'a vu Veil, et consiste en une diminution du pouvoir de concentration du rein à l'égard du chlorure de sodium; le sérum renfermait dans leur cas de 5^{gr},1 à 5^{gr},9 de NaCl 0/00, avec une forte protéinémie (91^{gr},4 0/00) et une forte glycémie (1^{gr},6 0/00), et, si l'on donnait 15 grammes de chlorure de sodium en limitant les boissons, la concentration de ce sel dans l'urine ne dépassait pas 4^{gr},1 0/00 et restait toujours inférieure à son taux dans le plasma. Dans l'autre forme, hyperchlorémique, au trouble rénal s'ajoute un trouble siégeant dans les tissus; la réduction des boissons provoque une concentration du sang et est malsupportée; elle s'accompagne d'une perte de poids. Dans la première forme, l'extrait d'hypophyse n'agit pas; il est efficace dans la seconde.

Chez deux de mes malades, A. Leblanc a trouvé une concentration du sang: les albumines du sérum atteignaient les taux de 90 et 114 0/00.

Nous avons vu que la théorie de Cushny pour l'interprétation de la diurèse attribue un rôle à la résultante de la pression hydraulique dans les capillaires du rein et de la pression osmotique des protéines du plasma. Aussi serait-il intéressant d'appliquer ces données à la polyurie essentielle. Chez un malade que j'ai observé, cette pression osmotique, mesurée par A. Leblanc était de 29, ce qui est un chiffre bas; mais je ne voudrais rien conclure d'un fait unique.

4. — Polyuries diverses.

On observe chez le *nourrisson* ⁽²⁾ une polyurie qu'on a comparée à un degré léger de diabète hydrurique. Les urines ont une densité de 1002 à 1003, une résistivité électrique de 300 à 400, un point de congélation moyen de — 0°₂₅.

Les causes de la polyurie qui apparaît au cours des maladies sont nombreuses et variées.

1. ERICH MEYER et R. MEYER-BISCH, *Klin. Wochenschr.*, 30 sept. 1924.

2. E. LESNÉ et LÉON BINET, *Physiologie normale et pathologique du nourrisson*, Paris, 1921.

Elles peuvent d'abord résider dans certaines modifications circulatoires qui accroissent le débit de sang dans le rein, c'est-à-dire le volume qui pénètre dans cet organe pendant l'unité de temps. C'est à l'*hypertension artérielle* que peut être en grande partie rapportée la polyurie des néphrites interstitielles, qui joue, d'ailleurs, un rôle de régulation fort utile en permettant la sortie de déchets que le rein n'est plus capable d'éliminer à un degré de concentration compatible avec une diurèse moyenne.

En outre, certains changements de la composition du sang peuvent avoir pour conséquence la polyurie : telle est la *dilution du sang* que nous avons notée avec Loeper (1) dans un grand nombre de polyuries, notamment lors de la diurèse critique des maladies aiguës, et qui se traduit par la diminution du taux des albumines et des hématies du sang. La diminution de la viscosité sanguine provoque aussi la polyurie, phénomène qui n'est que le corollaire du précédent, car cette viscosité dépend surtout de la proportion des globules et de l'albumine du sang. Les rapports entre la diurèse et la viscosité du sang sont faciles à démontrer par l'expérimentation. Leur étude clinique a été entreprise par Martinet qui s'est appliqué à leur donner une expression numérique à l'aide des lois de Poiseuille sur la vitesse du sang dans les tubes capillaires.

Ellinger (2) admet que l'affinité des albumines du sérum pour l'eau intervient dans l'excrétion aqueuse, et que les diurétiques agissent en abaissant le pouvoir de liaison de ces albumines avec l'eau.

La théorie de Cushny sur la diurèse accorde aussi à la pression osmotique des protéines du plasma un rôle que nous avons indiqué plus haut.

Une autre condition qui accroît le débit liquide dans les vaisseaux du rein de manière à produire la polyurie est l'augmentation de la masse générale du sang, que provoque l'*injection de sérum artificiel* en forte quantité ; il se fait, d'ailleurs, en même temps, une dilution du sang qui peut intervenir aussi dans la pathogénie de la polyurie. L'augmentation de la masse du sang est réalisée encore par l'ingestion abondante de boissons dites diurétiques, telles que tisanes et eaux minérales, ou simplement d'eau pure.

L'introduction d'*hydrates de carbone* en grande quantité dans l'organisme, l'ingestion de substances sucrées ou d'aliments producteurs de sucres (farineux, riz, matières amylacées diverses) détermine de la polyurie, mais par un mécanisme un peu plus complexe peut-être : la combustion de ces sucres dégage de l'eau ; de plus, ceux qui n'ont pas été brûlés nécessitent un apport d'eau pour le maintien de l'isotonie normale dans les humeurs et cet appel d'eau se fait aux dépens des tissus et d'un

1. M. LOEPER, « Dilution sanguine et polyurie », *Presse médic.*, 23 mai 1903, p. 389.

2. A. ELLINGER, *Manch. med. Wochenschr.*, 26 nov. 1921.

supplément d'ingestion de liquides ; de sorte que le résultat final est un accroissement de la masse du sang et la polyurie.

Certains *diurétiques* agissent sur la circulation sanguine en excitant le cœur, en le régularisant, en modifiant la circulation périphérique, c'est-à-dire en améliorant de façons diverses l'hydraulique circulatoire, comme le fait la digitale chez les cardiaques. En pareil cas la dilution du sang se constate et l'augmentation du débit sanguin dans les vaisseaux du rein explique la polyurie.

D'autres diurétiques paraissent exercer sur le rein une action directe : le type en est la théobromine.

C'est vraisemblablement par action vaso-motrice qu'agissent certaines causes nerveuses de la polyurie : telles que l'émotion.

C. — Variations des éliminations d'eau dans les maladies.

Il arrive souvent à l'état morbide que les échanges hydriques soient troublés différemment et en sens contraire, aux diverses phases de la maladie.

A. — *Maladies aiguës*. — Au cours des maladies aiguës fébriles le rein est la principale voie d'élimination de l'eau. Toutefois ce n'est pas la seule ; sans parler de la diarrhée, des vomissements et de quelques autres flux accidentels qui peuvent survenir, les sueurs, fréquentes en pareil cas, en soustraient plus que la perspiration cutanée normale, et l'exhalation respiratoire de vapeur d'eau s'élève d'environ 50 0/0 d'après Lang. Mais ces voies accessoires restant dans bien des cas pratiquement négligeables, on peut apprécier en gros les modifications des échanges hydriques en comparant l'élimination d'eau par l'urine avec l'ingestion d'eau quotidienne. Marcel Labbé et Bith ont ainsi établi un

rapport assez fixe à l'état normal : $\frac{\text{Eau d'apport}}{\text{Eau urinaire}} = 0,60$, mais qui peut

varier davantage dans les maladies. Il tombe à 0,46 et 0,17 à la période d'état de la fièvre typhoïde, les malades retenant de l'eau dans leurs tissus, ce qui s'accorde avec l'augmentation de poids observée, sauf dans le cas de diarrhée intense ou de sueurs profuses. Vers la fin de la maladie, ce rapport se rapproche de la normale et la dépasse souvent au moment où s'établit la diurèse critique ; il revient enfin à la normale pendant la convalescence. La courbe du coefficient de diurèse reflète donc les diverses phases de la maladie, et même une rechute s'annonce sur cette courbe par une nouvelle diminution de ce coefficient. Depuis longtemps on avait remarqué que souvent les malades maigrissent à la période de défervescence et que cet amaigrissement est un signe favo-

nable ; j'ai fait remarquer qu'à ce moment les malades se déshydratent en raison de la polyurie critique. Garnier et Sabaréanu (1), en étudiant les variations du poids du corps au cours des maladies aiguës, ont bien montré l'étroite relation qui unit ces variations avec l'état d'hydratation de l'organisme.

Il est à noter, en même temps que, dans la période d'état des maladies aiguës, on constate, en outre, dans le sang une proportion d'eau plus élevée par rapport aux albumines (2).

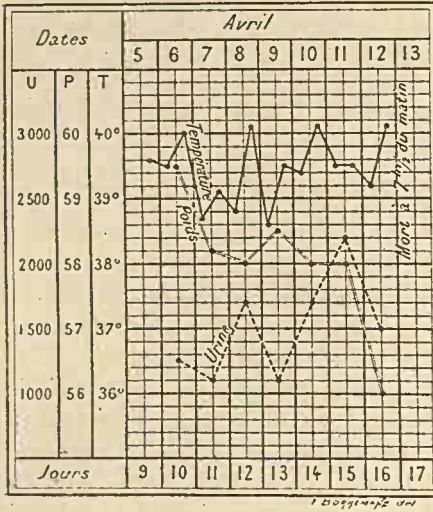


FIG. 30. — Variologie cohérente chez un homme de trente-neuf ans.

— Température.
 Urine.
 = Poids.

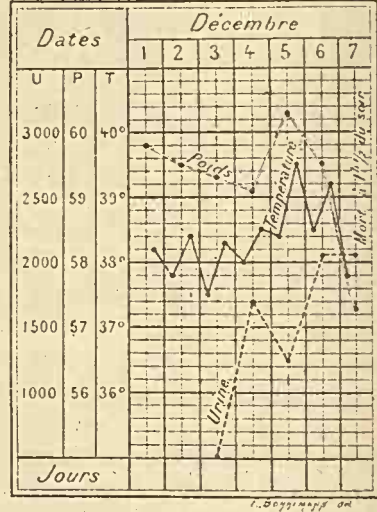


FIG. 31. — Pneumonie chez un homme de quarante-quatre ans.

— Température.
 Urine.
 = Poids.

À l'approche de la mort, dans les maladies aiguës, on observe souvent une chute rapide, et parfois très brusque du poids. Lorain (3)

1. M. GARNIER et G. SABARÉANU, « Des variations de poids au cours de la scarlatine », *Presse médic.*, 23 mars 1904, p. 184 ; « Des modifications du poids dans la pneumonie. Importance de la rétention de l'eau au cours des infections aiguës », *C. R. de la Soc. de biol.*, 18 juin 1904, p. 1032 ; « Des variations de poids au cours de la variologie », *Rev. de méd.*, juill. 1904.

2. Ch. ACHARD, A. TOURAINE et F. SAINT-GIRONS, « Variations cycliques des albumines du sérum dans les infections aiguës », *C. R. de la Soc. de biol.*, 13 juill. 1912 p. 84 et *Arch. de méd. expériment.*, sept. 1912, p. 647.

3. LORAIN, *Études de médecine clinique : de la température du corps humain*, Paris, 1877, t. II, p. 128 ; *Le choléra observé à l'hôpital Saint-Antoine*, Paris, 1868 ; — SAUTAREL, *De l'examen du poids du corps considéré comme un moyen de contrôle clinique*, Thèse de Paris, 1869.

l'avait signalée déjà dans un cas de fièvre typhoïde où le poids tomba de 7 kilogrammes en sept jours, et dans le choléra où le poids, augmenté pendant la période algide à cause de l'anurie et de la polydipsie, s'abaisse de 1.400 et 2.500 grammes avant la mort. Les recherches de Garnier et Sabaréanu (1), dans la variole et la pneumonie, confirment ce fait. Cette chute de poids n'est pas imputable à une diminution des boissons, mais à une augmentation des excrétions ; souvent les urines sont un peu augmentées, et il y a des pertes de liquides par d'autres émonctoires, tels que la peau et le poumon, et par la diarrhée.

On a, par contre, observé chez les nourrissons athrepsiques une augmentation de poids pendant les jours qui précèdent immédiatement la mort. Budin a mis ce fait en évidence (2). Il s'agit manifestement d'une rétention comparable sans doute à celle qui se produit au cours des maladies aiguës, mais la résistance étant moindre à cet âge que chez l'adulte, la mort survient avant que la fonte des tissus et l'élimination de l'eau retenue aient pu se produire.

B. — Maladies chroniques. — Dans les maladies chroniques on observe aussi des modifications fréquentes de l'excrétion aqueuse et surtout de l'excrétion par l'urine. Je n'en citerai pour preuve que la rétention aqueuse de toutes les maladies hydropigènes liées à des altérations du rein, du cœur, à des obstacles mécaniques apportés à la circulation, tels qu'on en voit dans la *phlegmatia alba dolens*, les cirrhoses du foie. La **résorption des hydropisies** s'accompagne de polyurie et l'on constate également en pareil cas l'augmentation de la masse du sang et la dilution sanguine. Mais l'étude de ces variations sera faite plus fructueusement à propos de celles du chlorure de sodium qui leur sont liées intimement.

On doit noter que les **crises urinaires**, tant dans les maladies aiguës que dans les chroniques, ne sont pas toujours simultanées pour toutes les substances retenues : habituellement les crises uréiques et phosphatiques précèdent les crises chloruriques et l'élimination de l'eau est, dans une certaine mesure, indépendante de celle des molécules retenues. On peut voir, par exemple, au déclin de la fièvre typhoïde, des débâcles d'urée avec une forte diurèse aqueuse, alors que la débâcle de chlorure de sodium qui suivra ne s'accompagnera que d'une moindre diurèse (3).

1. M. GARNIER et G. SABARÉANU, « De la diminution brusque du poids à l'approche de la mort dans certaines infections aiguës », *Presse médic.*, 24 sept. 1904, p. 609.

2. COULON, *De l'augmentation de poids dans les jours qui précèdent la mort du nourrisson*, Thèse de Paris, 1903.

3. Ch. LAUBRY, *Étude et interprétation de quelques phénomènes critiques morbides*, Thèse de Paris, 16 juill. 1903.

TROUBLES DE LA CIRCULATION ET DE LA FIXATION DE L'EAU

A l'état pathologique, la circulation de l'eau n'est pas seulement gênée dans les vaisseaux par des lésions ou par des troubles vaso-moteurs, mais elle peut l'être aussi dans le système lacunaire.

Comme je l'ai fait remarquer, le liquide extravasé n'est pas inerte, il est lui aussi le siège d'un double mouvement d'échanges ; il se renouvelle, il est l'objet d'une circulation qui, pour être ralentie et obscure, n'en est pas moins réelle. L'activité de cette circulation interstitielle est sous la dépendance de celle de la circulation vasculaire. Le ralentissement de la circulation vasculaire, la stase sanguine et lymphatique entraîne la stase interstitielle.

Réciproquement, d'ailleurs, la pléthore aqueuse de la circulation interstitielle apporte une gêne à la circulation vasculaire et nécessite de la part du cœur un effort supplémentaire dont il est souvent incapable. Elle entraîne aussi pour conséquence le ralentissement des échanges entre les tissus et le sang, d'autant plus que les substances qui vont au sang ou qui en viennent se diluent dans cette masse liquide supplémentaire. C'est ce dont on peut se rendre compte en étudiant, comme je l'ai fait avec le bleu de méthylène, le retard d'élimination que subit en cas de grande hydropisie une substance étrangère introduite dans l'organisme (1).

La fixation surabondante de liquide extravasé dans les cavités lacunaires présente un intérêt particulier : elle aboutit à l'*hydropisie*, processus morbide dont la pathogénie a donné lieu à de nombreuses discussions.

A. — Mécanisme de la rétention de liquide.

La surcharge liquide du système lacunaire n'entraîne pas toujours l'hydropisie cliniquement appréciable. A un premier stade elle est trop peu importante : quelques cuillerées de sérosité dans une grande séreuse ne se reconnaissent pas. Dans le tissu conjonctif, l'excès de sérosité, au début, constitue ce que nous avons appelé, avec Loeper, l'*œdème latent, histologique*, et que Widal ensuite a nommé pré-œdème ; cette surcharge liquide est visible seulement au microscope, qui révèle dans les muscles l'écartement plus grand des fibres musculaires par suite

1. Ch. ACHARD, « Influence des hydropisies sur les éliminations urinaires », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 8 juin 1906, p. 591.

de l'élargissement des espaces conjonctifs distendus; cliniquement elle peut être décelée par l'augmentation du poids, quand l'œdème histologique acquiert une étendue suffisante.

Puis, à mesure qu'augmente l'extravasation liquide, les cloisons conjonctives, complètes suivant Laguesse, incomplètes suivant Naegotte, se distendent, s'effondrent partiellement; le liquide se collecte, et c'est alors que l'œdème se révèle au clinicien par un signe local: la dépression en godet.

C'est pourquoi l'œdème tend à se localiser ou à prédominer en certains points faibles, où le tissu conjonctif offre moins de résistance. C'est pourquoi, quand un œdème, après disparition, se reforme, c'est généralement au même point qu'il se montre de nouveau. Cette moindre résistance à la distension tient une place importante parmi les conditions locales qui interviennent dans la pathogénie de l'œdème.

Nous avons vu que l'extravasation normale de sérosité dans le système lacunaire dépend de la paroi perméable des vaisseaux, et surtout de la résultante de deux forces composantes qui sont: la pression hydraulique du plasma dans les capillaires et la pression osmotique des protéines plasmatiques. Ces mêmes conditions élémentaires interviennent dans la pathogénie des hydropisies.

Les **altérations des parois perméables** sont évidentes dans les processus inflammatoires, où la porosité des capillaires et des revêtements séreux est augmentée. Nous y reviendrons à propos du passage des albumines plasmatiques dans les exsudats (VI^e Partie).

Dans les transsudats, le rôle des parois perméables des vaisseaux est moins manifeste. Cohnheim et Lichtheim⁽¹⁾ invoquaient, dans la pathogénie de l'œdème, des lésions toxiques des capillaires et Magnus⁽²⁾, en lésant les vaisseaux par des substances toxiques, avait vu que cette lésion préalable facilitait la production de l'œdème quand il injectait ensuite du liquide dans la circulation.

Il se peut aussi que les altérations des capillaires lymphatiques facilitent l'œdème, non pas en rendant leur mince paroi plus perméable, mais, au contraire, en l'épaississant comme on le voit dans les œdèmes chroniques consécutifs aux inflammations répétées du tissu conjonctif, et en gênant ainsi la résorption. On peut toutefois se demander si la stase lymphatique ne joue pas alors un rôle plus important que la lésion des parois.

Les ingénieuses recherches de Demoor⁽³⁾, citées plus haut (p. 131), ont montré que les variations de la concentration moléculaire du liquide

1. COHNHEIM et LICHTHEIM, « Ueber Hydrämie und hydrämisches Œdem. », *Virchow's Arch.*, 1877, p. 106.

2. R. MAGNUS, « Ueber die Entstehung der Hautœdeme bei experimenteller hydrämischer Plethora », *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.*, 1899.

3. DEMOOR, « Rôle de la pression osmotique dans les fonctions du foie, des poumons et des reins », *Arch. internat. de physiol.*, 1906, p. 310.

qui circule dans les vaisseaux, en modifiant l'endothélium, produisent des changements dans le calibre des vaisseaux et, par conséquent, dans le débit sanguin. C'est donc plutôt d'une manière indirecte que ces modifications des parois vasculaires interviendraient, en entraînant une modification de la pression hydraulique. D'ailleurs, il ne semble pas que les changements de la concentration moléculaire du sang soient assez considérables chez les malades pour jouer un rôle important dans la pathogénie de la plupart des hydropisies.

Bittorf et Jochmann (1) ont tenté d'expliquer par des altérations vasculaires l'œdème qui s'accompagne d'une insuffisance d'excrétion aqueuse plutôt que d'une insuffisance de l'élimination chlorurique.

Rappelons aussi que c'est à des troubles particuliers des propriétés fonctionnelles des petits vaisseaux que Schlayer, Hedinger et Takayasu ont attribué l'œdème brightique. Mais, d'après nos recherches, avec G. Paiseau, le défaut de réaction vasculaire aux diurétiques, invoqué par ces auteurs, n'est pas spécial à la néphrite hydropigène, et s'observe aussi en cas d'obstruction mécanique des tubes du rein (V. p. 131).

Si les altérations vasculaires, dont l'effet n'est pas douteux pour les exsudats, ont été, pour les transsudats, plus souvent supposées que démontrées, les troubles vaso-moteurs, par contre, prennent une part manifeste à l'extravasation de la sérosité. Depuis longtemps Ranvier (2) a montré que la ligature des troncs veineux d'un membre ne produit sûrement l'œdème que si l'on sectionne, en outre, les nerfs de ce membre. Le Calvé (de Redon) (3) a beaucoup insisté sur le rôle de ces actions vaso-motrices et, d'après lui, la vaso-dilatation serait un élément essentiel de ce qu'il appelle la crise vasculo-sanguine, condition préalable de toute hydropisie, sorte de molimen hydropigène. Il a fait une étude patiente des poussées œdémateuses, légères à la vérité, qui résultent d'excitations provoquées dans l'appareil vaso-moteur. De même il a pu, à la faveur d'excitations vaso-motrices, dans les chocs provoqués par le scatol et l'indol, obtenir des œdèmes aigus, transitoires et parcellaires. Ainsi s'expliqueraient, selon lui, les œdèmes observés dans l'asthme, l'urticaire, la maladie de Quincke. Il s'agit là de déplacements régionaux et de faible étendue de liquide extravasé, plutôt que de véritable rétention aqueuse.

1. BITTORF et JOCHMANN, « Beiträge zur Kenntniss des Kochsalzstoffwechsels », *Deut. Arch. f. klin. Med.*, Bd 89, p. 485.

2. L. RANVIER, « Rech. expérimentales sur la production de l'œdème », *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 20 déc. 1869.

3. J. LE CALVÉ, « Variations des chlorures du sang des lapins au cours d'œdèmes mécaniques expérimentaux », *C. R. de la Soc. de biol.*, 6 juill. 1912, t. 73, p. 74 ; « Des modifications du sang après constriction d'un membre », *Ibid.*, 26 oct., p. 402 ; « Échanges entre le sang et le système de la circulation extra-vasculaire », *Presse médic.*, 13 juill. 1921, p. 554 ; « Choc hémoclasique et œdème », *Gaz. des hôpit.*, 8 déc. 1921 ; « Crise vasculo-sanguine par ligature d'un membre », *Presse médic.*, 27 janv. 1923, p. 78 ; *L'œdème, étude expérimentale et clinique*, Paris, 1925.

Ces troubles vaso-moteurs, commandés par le système nerveux, agissent pour produire l'œdème en dilatant les vaisseaux, ce qui amincit leur paroi, mais surtout en modifiant l'**hydraulique circulatoire**. Celle-ci est modifiée aussi par des changements de pression d'une plus grande amplitude.

L'hypertension artérielle, si elle s'étend jusque dans les capillaires, peut favoriser l'extravasation de liquide. Mais on ne voit guère d'œdème dans l'hypertension pure.

C'est surtout l'hypertension veineuse qui peut déterminer l'œdème, en gênant la résorption des liquides lacunaires par les capillaires veineux. Aussi la stase veineuse est-elle une condition très importante dans la pathogénie de beaucoup d'hydropisies.

La stagnation de la lymphe, par obstacle à la circulation lymphatique, agit de même, en entravant la décharge normale des liquides lacunaires par cette voie. Bodaert lui accorde un certain rôle; mais les voies collatérales paraissent le plus souvent assez larges pour que cette seule condition ne puisse être tenue pour suffisante.

Les **modifications de la composition du plasma sanguin** pourraient théoriquement agir, dans la genèse de l'œdème, par la concentration des molécules dissoutes, c'est-à-dire par la pression osmotique des cristalloïdes, et par ce qu'on appelle la pression osmotique des protéines colloïdales.

La concentration des cristalloïdes, dans l'eau libre du plasma, dans l'eau solvante, comme on pourrait l'appeler, s'équilibre très vite avec celle du liquide lacunaire. L'expérimentation permet, comme je l'ai montré avec L. Gaillard, de provoquer des hydropisies locales, très rapides, en injectant en un point du système lacunaire une solution hypertonique. Mais il ne semble pas qu'en pathologie humaine de semblables phénomènes interviennent habituellement pour provoquer l'hydropisie.

La pression osmotique des protéines, qui dépend surtout de la concentration des protéines par gramme dans le plasma sanguin, on plutôt dans l'eau à l'état de liaison incorporée au sol colloïdal, semble, par contre, jouer un rôle important, bien mis en lumière par Govaerts.

Comment se trouve modifié, quand une hydropisie survient, cet équilibre de forces?

Les conditions physio-pathologiques dans lesquelles apparaissent les hydropisies se ramènent à des troubles circulatoires, des troubles éliminatoires et des troubles de la composition des humeurs et des tissus.

Les **troubles circulatoires**, qu'ils résultent de lésions cardio-vasculaires ou de phénomènes vaso-moteurs, modifient surtout la pression hydraulique. Localisés, ils entraînent la stase veineuse circonscrite. Généralisés, tels qu'on les voit dans l'asystolie, ils provoquent, en même temps qu'une stase dans tout l'ensemble des tissus, celle des émonc-

toires et notamment des reins, ce qui, en outre, diminue l'excrétion aqueuse et concourt à retenir du liquide dans l'organisme.

C'est aussi en entravant l'excrétion de liquide que les troubles des émonctoires et particulièrement les troubles rénaux, selon la plupart des auteurs, ont été accusés d'engendrer l'œdème.

Le rôle du rein dans la pléthore lacunaire est, en effet, très facile à mettre en évidence. L'expérience fondamentale de la ligature des deux pédiculés des reins nous a montré, dans nos recherches avec Loeper, que, tandis que le chlorure de sodium reste dans le sang au taux à peu près normal et que l'urée augmente parce qu'il s'en forme constamment, les albumines se diluent parce que de l'eau est retenue, malgré l'accroissement de l'excrétion aqueuse par l'intestin et par le poumon ; on voit alors cette eau surabondante dans le sang passer dans les tissus et déterminer ce que nous avons appelé l'œdème histologique dans les muscles. Dans cette anurie expérimentale, la rétention hydro-saline reste modérée parce qu'il n'y a pas de nouvel apport.

Des phénomènes analogues s'observent chez l'homme dans les anuries brusques par cause mécanique et dans certaines néphrites aiguës, qui tuent rapidement ou guérissent vite et ne laissent pas le temps de produire des œdèmes parce que la quantité des boissons ingérées n'est pas très considérable. Ainsi la néphrite mercurielle aiguë provoque une anurie qui n'a pas une longue durée ; elle s'accompagne, d'ailleurs, de vomissements et de diarrhée qui entravent la rétention aqueuse. On peut néanmoins s'assurer, dans les cas qui guérissent, que, lorsque la diurèse se rétablit, le poids baisse, malgré la reprise des boissons et des aliments, parce que l'eau retenue s'élimine.

Quant aux néphrites aiguës qui ne s'accompagnent pas de diarrhée et permettent l'ingestion de boissons et d'aliments, comme la néphrite scarlatineuse, elles peuvent entraîner l'œdème. Mais dans ces néphrites dont l'évolution est plutôt subaiguë et dans les néphrites chroniques dites hydropigènes, c'est l'eau ingérée, l'eau exogène qui forme le liquide accumulé dans le système lacunaire, car l'eau endogène, mise en liberté par la désassimilation des tissus, est en proportion trop faible pour jouer un rôle important dans cette surcharge liquide.

Ce ne sont pas seulement les néphrites qui gênent l'excrétion aqueuse. Des lésions légères et transitoires des reins peuvent diminuer la perméabilité rénale pour l'eau et le chlorure de sodium : ligature temporaire d'un uretère dans les expériences de Beck et Gluzinski, excès de pression provoquée par une injection d'eau salée dans un uretère, d'après R. Lépine.

Mais s'ensuit-il que, dans les néphrites en général, l'obstacle rénal suffise à expliquer l'œdème et la rétention de chlorure de sodium ?

On a tenté d'expliquer l'œdème par de simples modifications du seuil de l'excrétion rénale de l'eau et du chlorure de sodium. Chez le sujet sain, l'ingestion de sel élève passagèrement le seuil d'excrétion et le sel

retenu passe avec de l'eau dans le système lacunaire ; puis bientôt le seuil rénal s'abaisse et le sel repasse dans le système vasculaire pour s'éliminer par le rein. Chez le brightique, le seuil rénal s'élèverait après ingestion de sel, mais ne s'abaisserait pas ensuite, d'où la persistance de la rétention. Par contre, avec le régime déchloruré, le seuil rénal s'abaisserait et l'excrétion du sel retenu redeviendrait possible (1).

Remarquons qu'en parlant du seuil d'excrétion et de ses variations, l'on ne fait guère que constater des faits, d'ailleurs intéressants, à savoir une excrétion plus ou moins facile ; mais énoncer n'est pas expliquer et l'on ignore en quoi consiste le phénomène du seuil d'excrétion, et il n'est pas établi qu'il s'agisse d'un phénomène exclusivement rénal.

En outre, les modifications de seuil invoquées par la théorie qui précède et lui servant de base ne sont pas constantes. J'ai observé, avec A. Ribot et E. Feuillié (2), des œdèmes brightiques irréductibles avec hypochlorémie et abaissement du seuil d'excrétion chlorurée. Il est alors difficile d'imputer simplement à un obstacle rénal la rétention du chlorure de sodium. Ajoutons encore qu'on peut inversement, dans la sclérose rénale, voir l'hyperchlorémie sans œdème.

Il est vrai qu'on a émis l'hypothèse qu'il y aurait dans les néphrites une *impermeabilité rénale élective* pour certaines substances et que le rein malade pourrait arrêter le chlorure de sodium et l'eau sans mettre obstacle au passage de l'urée, ou réciproquement. Mais, comme je l'ai fait voir avec G. Paiseau, l'élimination rénale de l'urée ne diffère pas de celle du bleu de méthylène ni de l'iodure de potassium. Les recherches sur les seuils d'excrétion, faites par Ambard et André Weill pour le chlore, par Chabanier, Lobo-Onell et Ibarra-Loring pour le glycose, l'iode, l'ion SO^3 et la glycérine, ont montré que ces diverses substances ont des seuils de sécrétion identiques entre eux et identiques à celui de l'urée. Cette solidarité sécrétoire, qui explique fort bien l'hyperchlorémie souvent observée dans la sclérose rénale avec hyperazotémie, se concilie fort mal avec l'hypothèse d'une dissociation de la capacité sécrétoire pour les différentes substances.

Enfin, cette même hypothèse paraît tout à fait inconciliable avec l'hypochlorémie et l'abaissement du seuil d'excrétion chlorurée chez certains brightiques œdémateux.

Aussi paraît-il légitime de faire intervenir, comme nous l'avions pensé avec Loeper (3) dès 1902, des *causes extra-rénales* dans la pathogénie des hydropisies brightiques.

1. L. AMBARD et H. CHABANIER, « La sécrétion rénale des chlorures chez les brightiques œdémateux », *Arch. urol. de la Clin. de Necker*, 30 juin 1913.

2. Ch. ACHARD, A. RIBOT et E. FEUILLIÉ, « Troubles de l'excrétion chlorurique. Rétention chlorurée avec hypochlorémie », *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 déc. 1912, p. 709 ; — Ch. ACHARD et A. RIBOT, « Rétention chlorurée hypochlorémique dans les néphrites hypopigènes », *Sem. médic.*, 27 août 1913, p. 409.

3. Ch. ACHARD et M. LOEPER, « Rétention des chlorures dans les néphrites », *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des hôp. de Paris*, 9 mai 1902, p. 429 ; — Ch. ACHARD,

Indépendamment des troubles de l'hydraulique circulatoire et de l'élimination rénale, on peut concevoir que certaines modifications des tissus et des humeurs exercent leur influence pour provoquer l'œdème.

J'ai appelé autrefois *interstitielles* des causes qui agiraient dans les tissus et particulièrement dans le système lacunaire. Par exemple, dans mes expériences avec L. Gaillard, l'injection d'une solution hypertonique dans le péritoine d'un animal provoquait un afflux d'eau chlorurée. Même une solution isotonique ou légèrement hypotonique d'une autre substance que le chlorure de sodium provoquait aussi cette hydropisie artificielle et transitoire. Chez l'homme, j'ai observé des faits semblables en cas d'ascite (1). Un simple trouble dans la composition des liquides lacunaires, en un point limité, peut donc, par le seul jeu des forces osmotiques, sans troubles préalables de la circulation ni des émonctoires, provoquer une rétention locale d'eau salée. Le nombre et le poids des molécules en surnombre nous ont paru avoir une influence sur le degré de l'afflux de chlorure de sodium et d'eau.

Mais ces variations extra-vasculaires de la concentration moléculaire et de la composition cristalloïde des humeurs ne paraissent pas, en pathologie humaine, prendre une part importante à la formation des hydropisies. La théorie de Théaulon (2), qui cherchait à expliquer l'œdème par une simple différence de pression osmotique entre le sang et ce qu'il appelait la lymphe des tissus, n'est pas d'accord avec les résultats de la cryoscopie qui montrent, comme nous l'avons constaté avec Loeper, que la concentration moléculaire du sérum peut être supérieure, égale ou inférieure à celle de la sérosité hydropique.

Mais on peut penser que, par d'autres mécanismes, sous l'influence des troubles nutritifs, de l'eau soit retenue dans les tissus. Selon Garnier et Sabaréanu, la rétention hydro-chlorurée qui s'observe à la période d'état des maladies aiguës résulterait de ce que l'eau de désassimilation, provenant de la désintégration des substances ternaires et quaternaires, se fixerait sur des tissus jeunes, formés par le travail inflammatoire et la restauration des éléments altérés, les tissus jeunes fixant plus d'eau que les tissus normaux; cette *eau de rénovation*, comme ils l'appellent, serait donc retenue avec la proportion de chlorure de sodium nécessaire pour la rendre isotonique au milieu vital.

Il est à remarquer que, dans le cas d'œdèmes, qu'ils soient cardiaques ou brightiques, le sang est dilué : l'*hydrémie* représente une sorte d'œdème du sang (3). Cette dilution sanguine n'est, d'ailleurs, pas plus

* Rétention des chlorures et pathogénie de l'œdème », *Ibid.*, 31 juill. 1903, p. 980.

1. Ch. ACHARD, « La rétention du chlorure de sodium dans les ascites d'origine mécanique », *Congr. franç. de méd.*, Liège, sept. 1905, p. 61.

2. THÉAULON, *Les conditions pathogéniques de l'œdème et sa physiologie pathologique*, Thèse de Lyon, 1896.

3. F. WIDAL, R. BÉNARD et E. VAUCHER, « L'hydrémie chez les brightiques et les cardiaques œdémateux. Son étude à l'aide de la méthode réfractométrique. Comparaison de ses variations à celles des poids », *Sem. médic.*, 1^{er} févr. 1911, p. 49;

accentuée chez les brightiques que chez les cardiaques et ne saurait servir, comme certains auteurs l'avaient pensé, à distinguer ces deux sortes d'œdèmes en clinique. Elle s'accompagne, comme Josué l'a fait voir (1), d'une diminution de la viscosité du sang, qui disparaît quand survient la diurèse libératrice. Mais parfois ce retour à la viscosité normale est précédé d'une courte phase d'abaissement plus prononcé, qui correspond à une augmentation passagère de la dilution. Il est de règle, en effet, comme nous l'avons signalé avec Loeper (2), de voir la dilution du sang précéder les diurèses critiques, l'eau s'accumulant dans le sang pour franchir l'écluse du rein.

Heidenhain avait appelé *lymphagogues* certaines substances toxiques douées de la propriété de provoquer une rétention aqueuse et secondairement une augmentation de la lymphe des canaux, par soustraction d'eau du plasma sanguin. On s'est demandé si, les tissus formant des substances analogues, elles n'agiraient pas dans la genèse des œdèmes.

Dans le même ordre d'idées Timofeew (3) a émis l'hypothèse d'une substance lymphagogue, qu'il appelait *néphroblastine*, sécrétée par le rein malade. Kast admettait l'existence d'une semblable substance dans le sérum des brightiques. Blanck a cherché une substance hydrogène dans les sérosités de la néphrite uranique expérimentale ; mais Heineke et Meyerstein n'ont tiré de cette recherche que des résultats inconstants et personnellement je n'ai rien obtenu de semblable.

Eppinger (4) a développé une théorie un peu confuse qui rattache l'œdème à un état d'hypothyroïdie, favorisant l'extravasation d'albumines dans les tissus et gênant leur résorption. Mais d'autre part Marie Parhon (5) a trouvé que la thyroïdectomie chez le mouton diminue

— E. VAUCHER, *L'hydrémie des brightiques et des cardiaques œdémateux*, Thèse de Paris, 1911.

1. O. JOSUÉ et M. PARTURIER, « Recherches sur la viscosité du sang humain », *C. R. de la Soc. de biol.*, 6 mai 1916, p. 371 ; *Ann. de méd.*, 1916, p. 343 ; — M. PARTURIER et M^{lle} M. DONS-KAUFFMANN, « Action de la digitale sur la viscosité sanguine chez les cardiaques asystoliques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 avril 1917, p. 407 ; — M^{lle} M. DONS-KAUFFMANN, *De la viscosité du sang chez l'homme. Action de la digitale et de l'iodure de potassium*, Thèse de Paris, 1917.

2. M. LOEPER, « Dilution sanguine et polyurie », *Presse médic.*, 23 mai 1903, p. 389 ; — Voir aussi : Étienne BERNARD, *Recherches cliniques et physio-pathologiques sur la saignée*, Thèse de Paris, 1925.

3. TIMOFEEW, « Zur Frage von der Pathogenese der nephretischen Ödema », *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.*, 1909, Bd 60, p. 265 ; — KAST, « Ueber lymphagoge Stoffe im Blutserum Nierenkranker », *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1902, p. 562 ; — BLANCK, « Experimentelle Beiträge zur Pathogenese der Nierenwassersucht », *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1906, Bd 60 ; — A. HEINEKE et W. MEYERSTEIN, « Experimentelle Untersuchungen über den Hydrops bei Nierenkrankheiten », *Deut. Arch. f. klin. Med.*, Bd 90, p. 101.

4. H. EPPINGER, *Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems, zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Schilddrüsenfunktion*, Berlin, 1917.

5. Marie PARHON, « Sur la teneur en eau des tissus chez les moutons normaux et thyroïdectomisés », *Bull. et Mém. de la Soc. de neurol., psychiatrie, psychol. et endocrinol. de Jassy*, 25 oct. 1921.

la teneur en eau des muscles. Biasotti (1), sur des grenouilles plongées dans l'eau, a trouvé que l'extrait d'hypophyse facilite le gonflement des tissus et la production d'œdèmes.

Certaines propriétés des colloïdes qui entrent dans la constitution des tissus ont été invoquées pour expliquer les rétentions hydro-salines de cause interstitielle. L'*hydrophilie* et l'*hydrosyntasie* des tissus pourraient rendre compte de leur gonflement par l'eau salée ; elles agiraient, d'après Martin Fischer (2), à la faveur d'une acidité de ces tissus, par suite d'un excès de gaz carbonique ou d'acide lactique, les tissus absorbant plus d'eau en milieu acide. Toutefois cette interprétation n'explique pas à elle seule tout le processus hydropique, parce que le gonflement des tissus n'est pas l'accumulation et la collection de sérosité dans les mailles de tissu conjonctif et dans les cavités séreuses (3). Aussi Fischer lui a-t-il apporté quelques amendements en supposant que les cellules gonflées rejettent leur contenu liquide, en attirant en elles le chlorure de sodium. Hueck (4) admet que l'endothélium des capillaires et les substances fondamentales des tissus se gonflent d'abord, puis se ramollissent, en donnant lieu à des fissures qui se remplissent de liquide.

Récemment, dans des expériences *in vitro*, Marcel Labbé et P.-L. Violle (5) ont vu que le muscle plongé dans une sérosité ou un sérum d'hydropique augmente de volume, tandis qu'il perd de l'eau dans le sérum normal, et ils ont aussi constaté que cette augmentation de volume porte non sur les fibres musculaires, mais sur les espaces conjonctifs interfasciculaires, c'est-à-dire les espaces lacunaires, comme dans l'œdème histologique produit par la rétention d'eau dans nos expériences de ligature des reins, faites avec Loeper.

Une autre condition mérite encore d'être envisagée. Nous avons vu que l'*hydrophilie* des tissus est proportionnelle, d'après les recherches d'André Mayer et Schaeffer, à leur indice lipocylique $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$, et que semblablement, d'après Terroine, dans le sérum sanguin l'indice lipémique présente la même relation. Or, en étudiant avec A. Ribot et A. Leblanc (6) ce *coefficient lipémique* dans différents cas d'hydropisies, nous avons constaté, chez les brightiques œdémateux, des valeurs plus

1. A. BIASOTTI, « Influence de l'extrait d'hypophyse sur l'imbibition des tissus », Soc. de biol. de Buenos-Ayres, oct. 1922, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 87, p. 361.

2. M.-H. FISCHER, *Das Ödem*, Dresde, 1910 ; « *Edema*, A study of the physiology of water absorption by the living organism », New-York, 1910 ; *Ödema und nephritis*, New-York, 1921 et *Colloid Zeitschr.*, 1918, Bd 16, p. 105.

3. KLEMENSIEWICZ, *Centralbl. f. allgem. Pathol.*, 1921, p. 907.

4. W. HUECK, *Münch. med. Wochenschr.*, 1920, p. 535.

5. M. LABBÉ et P.-L. VIOLLE, « Action hydratante (exercée sur le tissu musculaire) du plasma et des sérosités des sujets œdématisés », *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 mars 1925, t. 92, p. 963.

6. Ch. ACHARD, A. RIBOT et A. LEBLANC, « Le coefficient lipémique dans les hydropisies », *C. R. de la Soc. de biol.*, 29 mars 1919, t. 82, p. 339.

élevées que chez des malades atteints d'hydropisies mécaniques on exempts d'hydropisies.

Ensuite Govaerts (1), prenant pour base les recherches de Starling et de Bayliss sur la *pression osmotique des protéines* et son rôle dans l'extra-vasation de liquide plasmatique (v. p. 114), étudia aussi dans les différentes hydropisies cette pression osmotique des protéines et la trouva notablement diminuée dans les hydropisies brightiques, tandis qu'elle ne l'était presque pas dans les hydropisies mécaniques. Il conclut que l'existence d'une pression capillaire supérieure à la pression osmotique des protéines est la condition fondamentale des œdèmes et que, en l'absence de troubles circulatoires, c'est l'abaissement de la pression osmotique des protéines qui est surtout en jeu dans l'œdème brightique. Cet abaissement, selon Govaerts, est proportionnel à celui du quotient albumineux $\frac{\text{albumines}}{\text{globulines}}$ du sérum.

Mais on doit remarquer l'analogie frappante des résultats de Govaerts avec ceux que nous avons obtenus avec A. Ribot et A. Leblanc. C'est dans les hydropisies brightiques que le coefficient lipémique est le plus haut et la pression osmotique des protéines la plus basse. On peut donc concevoir que les deux phénomènes soient liés, que la teneur en eau des colloïdes du sérum soit en raison directe du coefficient lipémique et en raison inverse de la concentration des protéines, parce que, plus les colloïdes plasmatiques renferment d'eau en raison de leur constitution lipoprotéique, moins la pression osmotique de leurs protéines est élevée.

Ce serait, en somme, un trouble de la constitution lipo-protéique des colloïdes du plasma qui déterminerait l'œdème brightique.

Tous ces faits montrent qu'il convient d'accorder quelque attention aux causes extra-rénales dans la pathogénie des hydropisies brightiques, dont il avait paru fort simple de donner une explication fondée sur l'insuffisance de la sécrétion rénale du chlorure de sodium et sur la fixation secondaire de l'eau nécessaire à la dilution de ce sel dans les humeurs.

Quant à la rétention du chlorure de sodium, qu'elle soit due à un obstacle rénal ou à une fixation dans les humeurs et tissus, par une cause extra-rénale, elle provoque, pour maintenir au taux normal la dilution du sel, une fixation d'une partie de l'eau des boissons. De plus, si la concentration saline des humeurs se produit, elle diminue la pression osmotique des protéines.

Nous reviendrons dans une autre partie de cet ouvrage sur le rôle du chlorure de sodium dans les hydropisies.

1. P.-M. GOVAERTS, « Recherches cliniques sur le rôle de la pression osmotique des protéines du sang dans la pathogénie des œdèmes et de l'hypertension artérielle », *Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique*, mars 1924 ; « Influence du rapport albumines-globulines sur la pression osmotique des protéines du sérum », *Sec. belge de biol.*, 27 juin 1925, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 93, p. 441.

On peut résumer ainsi cette pathogénie de l'hydropisie.

Les membranes perméables à travers lesquelles se font les courants liquides qui engendrent les sérosités hydropiques sont normalement perméables aux cristalloïdes, mais beaucoup moins aux colloïdes ; à l'état pathologique l'inflammation accroît leur perméabilité aux colloïdes.

La force qui détermine le courant d'extravasation hydropique est, comme à l'état normal, une résultante. La pression hydraulique dans les capillaires, serait seule en jeu si le liquide était de l'eau pure. Mais ce liquide contient en outre, des molécules et des ions de cristalloïdes et des micelles de colloïdes. La concentration des cristalloïdes peut se faire sentir dans un sens ou dans l'autre, suivant que cette concentration est plus forte dans le plasma ou dans le liquide lacunaire, mais son rôle semble restreint. Quant aux colloïdes, ils agissent par la pression osmotique de leurs protéines, qui s'oppose à l'effet de la pression hydraulique dans les capillaires. Celle-ci, à l'état pathologique, est sujette à de grandes variations, d'ailleurs mal connues dans bien des cas ; la pression osmotique des protéines, ou plus simplement peut-être la concentration des protéines dans le plasma, peut aussi varier ; elle est notamment abaissée dans les hydropisies brightiques. Aussi peut-on penser que l'élévation de la pression capillaire, par stase principalement, engendre la plupart des œdèmes mécaniques, et que l'abaissement de la concentration des protéines dans le sérum engendre ceux des affections rénales. Il se peut enfin qu'il y ait un rapport inverse entre l'indice lipémique et la concentration des protéines dans les colloïdes dont sont formés les sols des humeurs et les gels des tissus.

Des trois grandes conditions physio-pathologiques dont découle l'augmentation de la masse liquide dans l'organisme, l'excès d'apports liquides accroît la pression hydraulique et dilue les colloïdes plasmatiques, abaissant ainsi la pression osmotique de leurs protéines ; l'insuffisance des émonctoires, en provoquant l'oligurie, accroît la masse liquide et, par suite, la pression hydraulique, mais dilue aussi les protéines ; enfin les altérations des humeurs et des tissus agissent sur la concentration des cristalloïdes et sur la composition des colloïdes plasmatiques.

Les variations pathologiques de la pression hydraulique et de la composition des protéines, qui sont les éléments principaux du processus hydropigène, paraissent surtout importantes dans le sang vasculaire, bien plus que dans les sérosités lacunaires.

B. — Conditions cliniques des hydropisies.

Les conditions cliniques dans lesquelles s'observent les hydropisies sont extrêmement diverses. On ne saurait, d'ailleurs, dans bien des cas, expliquer ces hydropisies par une seule des conditions essentielles que

nous avons étudiées précédemment, et fort souvent c'est un concours d'actions pathogènes qui les engendre.

Dans les *maladies aiguës*, sans aller jusqu'à l'hydropisie, la rétention d'eau est habituelle. Il est probable qu'elle dépend en grande partie d'altération des humeurs et des tissus ; mais on ne peut mettre hors de cause les troubles circulatoires et, dans certains cas, la défaillance du cœur.

Dans l'inflammation, à la porosité accrue des parois capillaires s'ajoute peut-être l'altération des liquides lacunaires par les produits bactériens et les déchets de la cytolyse.

Dans les *affections cardio-vasculaires*, les troubles circulatoires sont évidemment au premier plan ; mais ils n'agissent pas seulement dans les capillaires du tissu conjonctif ou des membranes séreuses, mais encore dans ceux du rein pour diminuer le débit sanguin dans cet organe et diminuer l'élimination.

La stase veineuse est un élément fondamental dans les phlébites, les compressions veineuses, les ascites mécaniques des cardiaques et des cirrhotiques. Mais on ne saurait, même dans ces cas, refuser toute influence aux modifications apportées par la maladie dans la constitution physico-chimique des humeurs et des tissus. La stase altère la nutrition (1), et il se peut que les altérations qui en résultent dans les humeurs et les tissus contribuent à retenir l'eau extravasée. D'autre part, les membranes perméables peuvent être modifiées par la stase et devenir plus poreuses, comme dans l'inflammation (2). Même dans les ascites cirrhotiques où l'hypertension portale exerce une action mécanique dont on ne saurait nier l'importance, on ne peut non plus refuser quelque rôle à la réaction péritonitique.

Dans les *affections rénales*, une diminution considérable du champ sécrétoire et l'obstruction tubulaire peuvent mettre obstacle à l'élimination d'une quantité suffisante de liquide. Mais souvent aussi, dans les néphrites hydropigènes, il y a lieu de tenir compte et de la diminution du débit sanguin dans les vaisseaux du rein, et des altérations humorales, notamment de l'abaissement de la pression-osmotique des protéines plasmatiques.

Les *œdèmes cachectiques*, survenant au cours de dyscrasies variées sont difficilement explicables à l'heure actuelle, faute de données suffisantes sur l'état des fonctions circulatoire et rénale et sur les troubles humoraux ; mais il est vraisemblable que ces altérations humorales jouent un rôle dans leur développement. Une variété particulièrement intéressante en est représentée par les œdèmes de famine, dont la dernière guerre a fourni maints exemples.

1. G.-M. DEBOVE, « La toxémie asystolique », *Presse médic.*, 8 avril 1913, p. 273.

2. L'altération des parois vasculaires est admise par plusieurs auteurs : COHNHEIM et LICHTHEIM, MAGNUS, STARLING ; — STARLING, « The physiological factors involved in the causation of dropsy », *Lancet*, 9, 16 et 23 mai 1896, p. 1407.

Les œdèmes circonscrits, segmentaires, ceux qu'on voit au cours d'affections nerveuses telles que l'hémiplégie, l'œdème de Quincke, l'œdème intra-dermique de l'urticaire, relèvent sans doute pour une grande part d'actions vaso-motrices qui modifient la pression capillaire, et probablement aussi, dans certains cas, de modifications survenues dans la constitution des colloïdes du plasma.

C. — Actions locales et déplacements des liquides épanchés.

Le rôle des influences locales apparaît très important dans les œdèmes circonscrits. Il intervient aussi dans les localisations initiales ou terminales des hydropisies étendues, quand elles se forment ou se résorbent.

Ces influences sont celles que nous avons étudiées déjà. Ce sont les altérations des parois, les modifications de la pression hydraulique, de la pression osmotique des cristalloïdes et de la pression osmotique des protéines, et par conséquent la pesanteur, les troubles vaso-moteurs, la stase, les altérations humorales, les lésions des tissus. Tout ce qui localement gêne la résorption ou favorise l'extravasation crée dans le système vasculaire des points de fuite.

On s'explique ainsi que, chez un même sujet, se produisent des déplacements de liquide hydropique, et que, par exemple, après ponction d'une ascite, on constate la résorption d'un œdème des jambes dont la sérosité va reformer l'ascite, comme Lemierre et Lévesque en ont cité des exemples. En ce cas, le point de fuite du système porte est plus important que celui des capillaires des membres inférieurs et, l'inondation péritonéale continuant, le liquide débordé dans les jambes en rentrant dans le lit du fleuve alimente cette inondation.

Un exemple plus banal de cette inégalité des points de fuite s'observe même chez le sujet normal en ce qui concerne les sécrétions aqueuses. Quand on boit une assez grande quantité d'eau par un temps froid, cette eau est rejetée par l'urine ; si on la boit par un temps chaud et le corps en sueur, c'est par la peau qu'elle s'élimine en augmentant la sudation. La transpiration, dans ce dernier cas, a créé un point de fuite momentanément plus important que celui du rein.

Nous n'avons, il est vrai, aucun moyen précis de mesurer l'importance de ces points de fuite. Tout ce que nous pouvons apprécier avec quelque exactitude, c'est l'ensemble de la masse de liquide retenue dans l'organisme. C'est surtout la méthode des pesées successives qui permet cette appréciation. Nous l'étudierons à propos de la rétention chlorurée, en la comparant à l'évaluation de celle-ci. Mais nous ne pou-

vons mesurer les simples déplacements de liquide qui se font dans l'organisme sans fixation nouvelle de liquide exogène (1).

IV

THÉRAPEUTIQUE

A. — Traitement de la rétention d'eau.

La thérapeutique peut faire son profit des notions que nous venons d'exposer sur les échanges hydriques et la régulation de l'eau dans l'organisme sain ou malade.

Si la rétention aqueuse est considérable dans l'organisme et si le système lacunaire est surchargé par le liquide hydropique en tout ou partie de ses territoires, il importe d'abord de déterminer la cause de la pléthore extra-vasculaire pour la combattre. S'agit-il d'un obstacle rénal, la stimulation sécrétoire devra être mise en œuvre à l'aide des diurétiques rénaux, et particulièrement de la théobromine. S'agit-il d'un obstacle circulatoire, d'une stase veineuse asystolique, c'est le cœur qu'il faudra stimuler, notamment par la digitale, afin d'améliorer la circulation rénale et de diminuer la gêne de la résorption du liquide. Et l'on n'oubliera pas que, suivant les indications très nettement données par Josué, la défaillance cardiaque n'est pas rare chez les brightiques, ni la défaillance rénale chez les cardiaques asystoliques.

Il conviendra, en outre, de restreindre à la fois les entrées d'eau par ingestion et les entrées de chlorure de sodium qui fixe l'eau dans l'organisme. Cette question de la restriction du sel sera étudiée dans la partie de cet ouvrage consacrée au chlorure de sodium. Quant à la restriction de l'eau, elle est la base de la cure de Karell et elle a été préconisée par von Noorden, Pierre Merklen, Huchard et Fiessinger, Vidal, Courtellemont (2). Non seulement elle est une mesure d'urgence,

1. On a essayé de mesurer les petits degrés d'œdème à l'aide d'un appareil enregistreur, appelé *élastomètre*, qui indique la dépression produite par l'addition de poids variables à des disques tactiles appliqués au-dessus des malléoles, à la face dorsale des poignets, au front. On a pu reconnaître ainsi un léger œdème à la période d'état de la pneumonie. H. SCHADE, *Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther.*, 1912, Bd 11, p. 369; — A.-B. SCHWARTZ, « The clinical study of edema by means of the elastometer », *Arch. of int. med.*, 15 mars 1916, p. 396; — Mary E. MAYER et A.-B. SCHWARTZ, « Studies of edema in pneumonia », *Ibid.*, 15 avril 1916, p. 459.

2. KARELL, *Arch. génér. de méd.*, 1866; — Von NOORDEN, « Zur Behandlung der kronischen Nierenkrankheiten », *Sem. médic.*, 1899, p. 148; — P. MERKLEN, *Lec. sur les troubles fonctionnels du cœur*, Paris, 1908; — HUCHARD et FIESSINGER, « Médication d'urgence par la réduction des liquides », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 11 févr. 1908; — F. VIDAL, « La réduction des liquides dans le mal de Bright », *Ibid.*, 18 févr. 1908; — COURTELLEMONT, « L'imperméabilité rénale quantitative », *Sem. médic.*, 18 août 1909.

pour remédier à des accidents menaçants de dilatation cardiaque, d'œdème viscéral, de poussées hydropiques, mais elle s'impose aussi comme mesure permanente, préventive. Il convient seulement de régler la quantité journalière des boissons permises en tenant compte de l'aptitude éliminatrice du sujet et de la nécessité de fournir aux déchets

urinaires une dilution suffisante pour permettre leur passage à travers le rein dont le pouvoir concentrateur est souvent affaibli. Aussi se borne-t-on d'ordinaire à réduire entre 800 et 1.200 centimètres cubes la quantité des boissons (1).

Remarquons que la réduction des boissons est moins souvent indiquée que celle du chlorure de sodium, parce que la soif, dont la déshydratation des tissus est la cause ordinaire, n'est généralement pas vive chez les hydropiques et parce qu'on ne les oblige plus, comme on a cru devoir le

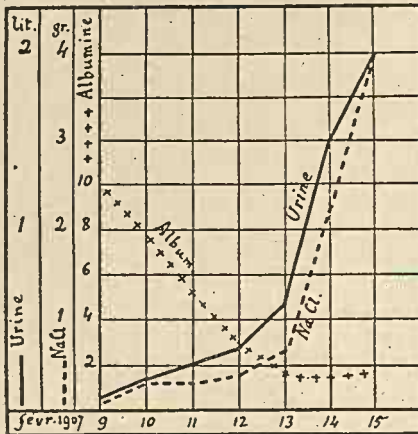


FIG. 32. — Disparition de l'oligurie chez un brightique soumis à la réduction des boissons.

faire à une certaine époque, à boire d'énormes quantités de lait, considéré comme une sorte de médicament hydragogue, agissant d'autant mieux qu'on en élevait davantage la dose.

Enfin, en cas d'hydropisies rebelles, irréductibles, on pourra donner issue au liquide hydropique par une ponction de séreuse, un drainage d'œdème et souvent on verra s'améliorer ensuite la circulation générale, une fois levé l'obstacle périphérique.

Un autre enseignement se déduit de ce que nous connaissons sur la façon dont s'élimine l'eau chez les cardiaques et les brightiques et d'une façon générale quand il y a quelque défaillance du rein et de la circulation. Lorsqu'on pratique les cures de diurèse en vue de stimuler les fonctions rénales et de faire ce qu'on appelle le lavage du rein pour désencombrer cet organe du sable, des graviers, du pus qui s'y accumulent, ou pour désintoxiquer l'organisme, en faisant ingérer une eau diurétique et peu minéralisée (Évian, Vittel, Contrexéville, Martigny), c'est de préférence en position couchée qu'il convient de prescrire cette ingestion,

1. W. BULOW (*Hospitalslidende*, 19 mai 1920, p. 305) a vu, sous l'influence de la cure de réduction des liquides, la teneur en eau du sang diminuer de 8 à 12 0/0, le résidu sec s'élevant de 19,25 à 21,95 et le taux du chlorure de sodium passant de 55,29 à 6,65 0/00.

puisque c'est la position la plus favorable à l'établissement de la diurèse consécutive.

Quant aux *hydropisies locales*, où la stase limitée, la compression veineuse jouent le rôle principal, des moyens mécaniques peuvent être opposés à leurs causes mécaniques. On opérera, par exemple, une tumeur qui comprime une veine. S'agit-il d'une phlébite d'un membre, on placera ce membre en position surélevée pour lutter contre l'action de la pesanteur qui facilite l'extravasation du liquide. J'applique méthodiquement cette pratique au traitement des phlébites et je crois qu'elle évite aux malades non seulement la gêne immédiate de l'œdème, mais aussi les conséquences qu'il entraîne en déterminant des névrites et des altérations nutritives des tissus.

B. — Traitement de la déshydratation.

A l'inverse de la rétention aqueuse, la déshydratation réclame un accroissement des entrées d'eau dans l'organisme, par voie gastrique s'il se peut, sinon par voie rectale sous la forme notamment de l'injection goutte à goutte, ou enfin par voie sous-cutanée ou intra-veineuse de solutions isotoniques. Ces solutions peuvent contenir du chlorure de sodium qui aide à la fixation de l'eau ; mais il n'est pas toujours indiqué d'introduire de ce sel, et l'on peut alors préférer les solutions sucrées, particulièrement celles de glycose. Le sel peut être introduit aussi sous la forme de boissons salées, de bouillon (voir la partie consacrée au *Chlorure de sodium*).

En même temps on s'efforcera de supprimer la cause de la déshydratation : les vomissements, la diarrhée, les sueurs profuses.

Si la masse liquide qui circule dans les vaisseaux vient à subir, à la suite d'une grande hémorragie, une brusque déperdition qui dépasse les possibilités d'une compensation par l'afflux rapide du liquide extravasculaire, l'organisme court le grave danger d'une hypotension artérielle excessive. Pour parer à cette menace mortelle, il importe de rétablir au plus vite le volume du liquide vasculaire par l'injection veineuse, à dose massive, d'une solution saline.

Dans les cas où la déshydratation résulte d'une polyurie dite simple, on agira sur le système nerveux pour modérer la stimulation sécrétoire : la belladone a été conseillée. De plus, les notions récemment acquises sur la pathogénie de la polyurie simple ont conduit à essayer la ponction lombaire évacuatrice qui, ainsi que l'a montré Lhermitte (1), a un effet oligurique, probablement en diminuant la compression de la base du

1. J. LHERMITTE, « Les effets de la ponction lombaire sur le diabète insipide, le diabète sucré et la glycosurie », *Gaz. des hôp.*, 16 mars 1922, n° 21 ; James HERRIET, *Arch. of int. Med.*, 1912, n° 1 ; — GRAHAM, *Journ. of the med. Assoc.*

cerveau, l'irritation de cette région. La protéinothérapie agit peut-être d'une manière analogue. Les médicaments qui diminuent la diurèse : l'antipyrine, la novocaïne, agissent vraisemblablement par une action sur ces centres nerveux.

En outre, et c'est un point encore mal élucidé, les injections d'extrait hypophysaire diminuent la diurèse. C'est même là, nous l'avons vu, un argument en faveur de la théorie hypophysaire de la polyurie. Mais cette action n'est pas constante et ne donne généralement qu'un résultat transitoire : après quelques heures, la diurèse reprend aussi abondante. Il est rare qu'elle se maintienne pendant plusieurs jours ⁽¹⁾.

1917; — MARANON, *Nuevas investigaciones sobre la diabetes insipides*, Madrid, 1920; — BECKEL, *Rev. méd. de la Suisse rom.*, août 1922; — Jean MICHAUX, A. LAMACHE, et R. POULET, « Influence de la ponction lombaire sur la température, la tension artérielle et la diurèse », *Progr. méd.*, 10 oct. 1925, p. 1487.

I. F. RATHERY, *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 5 juin 1925, p. 865; — KNAUB et BERGERET, « Sur un cas de diabète insipide traité par l'opothérapie hypophysaire », *Arch. de méd. et de pharm. milit.*, janv. 1925, p. 110.

TROISIÈME PARTIE

ÉCHANGES MINÉRAUX

PREMIÈRE DIVISION

ÉCHANGES MINÉRAUX EN GÉNÉRAL

CHAPITRE PREMIER

BILAN GÉNÉRAL DES ÉLÉMENTS MINÉRAUX DE L'ORGANISME

Les substances minérales font partie intégrante des tissus et des humeurs. On calcule que les sels minéraux forment 4,7 0/0 du poids du corps, soit environ 3 kilogrammes pour un adulte de 70 kilogrammes.

Ils se trouvent en proportion fixe dans chaque organe et chaque milieu liquide. Le squelette contient à lui seul 83 0/0 de toutes les matières minérales du corps :

Sang.....	0 ^{gr} ,90 à	1 ^{gr} ,15	p. 600
Muscles frais	1 ,10 à	1 ,30	—
Os frais	35	à 37	—

Ce rôle plastique des sels minéraux s'affirme dans l'inanition : l'organisme pendant le jeûne en élimine, en même temps que les autres produits de la désassimilation, puis, à la reprise de l'alimentation, il en fixe, en même temps que de la matière organique.

La privation de sels minéraux aboutit à la mort. Dans les expériences de Forster, des chiens nourris de poudre de viande bouillie et épuisée à l'eau, de manière à ne plus donner que 0^{gr},80 de cendres pour 100 de

substance sèche, et additionnée de sucre, d'amidon et de graisse, mouraient en 26 à 36 jours, alors que des témoins à l'inanition complète résistaient 40 à 60 jours. Kemmerich soumit 2 chiens à l'alimentation par la viande épuisée à l'eau bouillante, en y ajoutant chez le premier les résidus de l'incinération du bouillon, contenant les matières minérales, et chez le second du chlorure de sodium seulement : or, le premier se maintint en bonne santé, tandis que, chez l'autre, le poids cessa de s'accroître.

Avec un régime normal, les pertes quotidiennes de substances minérales chez l'homme sont de 26 à 27 grammes, dont la moitié est formée par le chlorure de sodium.

Ces pertes se répartissent comme il suit :

Bilan des matières salines en 24 heures (d'après LEMATTE).

Matières salines apportées par les aliments.....	27 ^{gr} ,024	
— — éliminées	{	
par l'urine.....	21 ^{gr} ,229	} 27 ^{gr} ,024
par les matières fécales.	3 ,490	
par la sueur	2 ,505	

Composition des matières minérales excrétées en 24 heures.

Excrétion urinaire	{	NaCl	9 à 14 grammes
		K ² O	2 à 4 —
		SO ³	2 —
		P ² O ⁵	2 ^{gr} ,50 —
Excrétion fécale	{	K ² O.....	0 ,54 à 1 ^{gr} ,60
		Na ² O	0 ,45 à 0 ,63
Bases	{	K ² O	3 ^{gr} ,22
		Na ² O.....	7 ,70
		CaO.....	1 ,47
		MgO.....	0 ,54
		Fe ² O ³	0 ,04
Acides	{	P ² O ⁵	3 ,90
		SO ³	2 ,03
		SO ²	0 ,25
		Cl	8 ,50
		CO ²	0 ,05

On voit, par les tableaux (p. 170 et 171), que les végétaux de l'alimentation jouent un grand rôle dans le ravitaillement minéral de l'organisme. Mais on constate aussi de grandes différences entre eux quant à leur teneur en différents minéraux. Par exemple, en ce qui concerne la chaux et le fer :

Pour 100 grammes d'aliments frais.

	CaO	Fe ² O ³
Pommes de terre	0 ^{sr} ,006 à 0 ^{sr} ,026	0 ^{sr} ,011
Carottes.....	0 ,048	0 ,0073
Épinards	0 ,158	0 ,044 à 0 ^{sr} ,066

Pour 100 grammes d'aliments desséchés à 105°.

	CaO	Fe ² O ³
Pommes	0 ^{sr} ,066	0 ^{sr} ,0017
Figues.	0 ,400	0 ^{sr} ,004
Fraises des bois.....	0 ,873	0 ,0087

S'il est exact que le lait suffit au nourrisson, aucun autre aliment ne peut assurer à lui seul l'entretien minéral de l'organisme. Avec un régime quantitativement suffisant et composé d'aliments naturels, les besoins minéraux sont complètement couverts. Mais il arrive aussi, dans notre civilisation actuelle, que les substances alimentaires fabriquées par l'industrie aient une teneur minérale très inférieure aux aliments dont elles dérivent. Déjà le pain, avec le blutage habituellement pratiqué, est privé du fer et d'une partie de la chaux, de la potasse et des phosphates du blé. La décortication de beaucoup d'autres farines déminéralise aussi certaines préparations alimentaires. Les habitudes culinaires pour la préparation des légumes et des fruits ont des résultats analogues, quand l'eau de cuisson est rejetée. Voici, par exemple, la perte que subissent, d'après Spreckels, les choux cuits dans l'eau et diversement accommodés :

		Perte de matières organiques	Perte de matières minérales
Choux passés au rabot et échaudés	2 minutes..	27 0/0	45 0/0
— en gros morceaux	10 — .	28	48
— passés au rabot	10 — .	39	67
— en gros morceaux	60 — .	40	61
— passés au rabot	60 — .	45	70

Il en résulte qu'il est avantageux d'utiliser l'eau de cuisson pour la préparation des potages, ou de cuire les légumes à l'étouffée.

Il importe enfin de tenir compte de ces faits dans les prescriptions diététiques en ce qui concerne les régimes spéciaux où entrent très largement les pâtes, les farines, les légumes cuits. Les décoctions de céréales, préconisées surtout contre les troubles de croissance, peuvent avoir sous ce rapport leur utilité en rétablissant l'équilibre minéral des aliments consommés.

Elles ont, de plus, comme les végétaux frais, l'avantage d'apporter les vitamines perdues dans la préparation artificielle des aliments.

Dans les aliments d'origine animale, le soufre et le phosphore qui étaient unis aux albumines, une fois mis en liberté, fournissent à l'organisme des acides sulfurique et phosphorique. Les aliments végétaux fournissent un excès de bases, sauf les céréales.

Apport en bases et acides de quelques aliments d'origine animale ou végétale
0/100 parties fraîches (d'après A. GAUTIER) :

	Bases					Acides		
	K ² O	Na ² O	CaO	MgO	Fe ² O ³	P ² O ⁵	SO ²	Cl
Viande des mammifères	3,50	0,55	0,51	0,40	0,03	4,20	2,20	0,60
Foie	3	1,20	0,15	0,01	0,20	4,60	2,09	0,30
Cervelle	1,15	1	0,03	0,41	0,08	1,13	0,14	0,40
Chair de brochet	1,46	1,24	0,45	0,23	»	2,32	0,15	0,30
Lait de femme	2,03	0,59	0,85	0,17	0,01	1,22	»	1,12
— de vache	0,59	1,50	2,16	0,28	0,004	2,65	»	2,28
Pain de froment	1,69		0,89	»	»	3,35	»	»
Haricots	13,20	2,80	1,97	2,11	0,35	11,50	1,60	0,80
Pois	9,58	3,75	0,68	2,41	0,27	9,67	0,99	0,14
Fèves	6,24	5,71	2,17	2,66	0,30	11,38	0,40	0,24
Choux-fleurs	0,26	0,11	0,17	0,02	0,004	0,13	0,11	0,06
Pommes	1,30	0,95	0,15	0,32	0,05	0,50	0,22	»

Composition minérale des cendres de quelques aliments 0/100 de cendres
(d'après DUBARD et VOISENET) :

	K ² O	Na ² O	CaO	MgO	Fe ² O ³	SiO ²	P ² O ⁵	SO ³
Blé	25,81	2,68	1,49	12,18	0,15	»	57,31	
Riz	22,47	4,55	2,93	{ 6,30 1,60	1,66	6,53	48,31	
Pommes de terre	51,50	»	1,80	7,40	0,50	5,60	11,30	
Prunes	65,92	3,18	3,24	6,16	0,85	4,53	13,19	
Figues	51,94	4,40	10,18	5,83	4,40	»	14,87	
Chanterelles	61		1,53	2,30	4,34	2,17	14,40	14
Café	62,47	1,64	6,29	9,69	0,65	»	13,29	3,80
Chair musculaire	25 à 48	25	0,90 à 7	14 à 4,80	0,20 à 1,10	»	3 à 48	0,30 à 3,38

Le sel de cuisine brut contient comme impuretés divers sels minéraux. Voici sa composition, d'après Balland :

	Sel marin (Aiguemortes)	Sel gris	Sel gemme (Saint-Nicolas)
Eau	0,70	1,10	0,10
NaCl	98,04	97,32	96,87
SO ³	0,41	1,36	1,95
CaO	0,40	0,85	1,25
Matières insolubles	0	0,17	0,35

Analyses des cendres de divers tissus animaux (0/0) (d'après BEAUNIS).

	Os (Heintz)	Muscle (Stoffel)	Cerveau (Breed)	Foie (Diemann)	Poumons (C. Schmidt)	Rate (Hildebrand)
Chlorure de sodium.....	»	10,59	4,74	»	13	»
— de potassium....	»	»	»	»	»	»
Soude.....	»	2,55	10,69	14,51	19,5	44,33
Potasse.....	»	34,40	34,42	25,23	1,3	9,60
Chaux.....	37,58	1,99	0,72	3,61	1,9	7,48
Magnésie.....	1,22	1,45	1,23	0,20	1,9	0,49
Oxyde de fer.....	»	»	»	2,74	3,2	7,28
Chlore.....	»	»	»	2,58	»	0,54
Fluor.....	1,66	»	»	»	»	»
Ac. phosphorique.....	53,31	48,13	48,17	50,18	48,5	27,10
Ac. sulfurique.....	»	»	0,75	0,92	1,4	2,54
Ac. carbonique.....	5,47	»	»	»	»	»
Ac. silicique.....	»	0,81	0,12	0,27	»	0,17

Analyses des cendres de divers liquides de l'organisme (0/0) (d'après BEAUNIS).

	Sang (Verdeil)	Sérum (Weber)	Caillot (Weber)	Lymph (Bakhardt)	Bile (Rose)	Lait (Wildenstein)
Chlorure de sodium.....	58,81	72,88	17,36	74,48	27,70	10,73
— de potassium....	»	»	29,87	»	»	26,33
Soude.....	4,15	12,93	3,55	10,35	36,73	»
Potasse.....	11,97	2,95	22,36	3,25	4,80	21,44
Chaux.....	1,76	2,28	2,58	0,97	1,43	18,78
Magnésie.....	1,12	0,27	0,53	0,26	0,53	0,81
Oxyde de fer.....	8,37	0,26	10,43	0,05	0,23	0,10
Chlore.....	»	»	»	»	»	»
Fluor.....	»	»	»	»	»	»
Ac. phosphorique.....	10,23	1,73	10,64	1,09	10,45	19
Ac. sulfurique.....	1,67	2,10	0,09	»	6,39	2,64
Ac. carbonique.....	1,19	4,40	2,17	8,20	11,26	»
Ac. silicique.....	»	0,20	0,42	0,42	0,36	»

Dans l'alimentation mixte des omnivores, les bases des végétaux saturent les acides formés par les aliments d'origine animale et la désassimilation des tissus.

Bases fournies par la ration quotidienne :

K ² O.....	4 ^{gr} ,50	dont	3 ^{gr} ,20	des végétaux
Na ² O.....	1,10	—	0,65	—
CaO.....	1,15	—	0,80	—
MgO.....	0,65	—	0,50	—

Chez les carnivores, les aliments fournissent un excès d'acides sulfurique et phosphorique. De plus, les nucléines de la viande produisent de l'acide urique. La saturation des acides se fait alors, comme l'ont

montré Schmiedeberg et Walter, puis Hallerworden, par une production d'ammoniaque résultant de la destruction des albuminoïdes, et d'autant plus forte que les acides à saturer sont plus abondants. Chez l'omnivore, en cas de nécessité, par apport insuffisant de bases végétales, cette formation d'ammoniaque peut avoir lieu, mais d'une façon plus restreinte.

On sait aussi que le rein peut former de l'ammoniaque pour cette saturation,

On calcule que, pour l'homme, les 104 grammes d'albumine de la ration moyenne donnent 1 gramme de soufre qui, en s'oxydant pour les $\frac{4}{5}$, forme 2 grammes d'anhydride sulfurique, et que le phosphore de cette même albumine forme 0^{gr},30 d'anhydride phosphorique. La somme de ces deux acides exige pour leur saturation 2^{gr},30 de potasse ou 1^{gr},54 de soude. Des alcalis utilisables pour cette saturation, il faut déduire la soude qui répond au sel marin et les bases destinées à saturer les acides phosphorique, sulfurique, carbonique, urique, hippurique, lactique, provenant de la désassimilation. De plus, les bases saturées par les acides minéraux s'éliminent à l'état de sels sans décomposition. Ce sont donc seulement les sels à acides végétaux qui peuvent fournir la potasse et la soude nécessaires.

Teneur en potasse et en soude de quelques aliments (0/0) parties sèches (d'après BUNGE) :

	K ² O	Na ² O
Végétaux { Végétaux herbacés	6 à 18	0,30 à 1,50
{ Riz	1	0,03
{ Avoine	5 à 6	0,10 à 0,40
{ Froment		
{ Seigle		
{ Orge		
{ Pommes de terre ..	20 à 28	0,30 à 0,60
{ Pois	12	0,20
{ Haricots	21	0,10
{ Fraises	22	0,20
{ Pommes	11	0,10
Animaux { Lait des herbivores	9 à 17	1 à 10
{ — de femme ...	5 à 6	1 à 2
{ Viande de bœuf ...	19	3
{ Sang de bœuf	2	19

On voit que la potasse est la principale base apportée par les aliments qui puisse servir à neutraliser les acides formés dans l'organisme.

Les sels d'alcalis à acide organique fournis par les aliments sont transformés par oxydation en carbonates qui, en présence du chlorure de sodium, peuvent donner, par double décomposition, du carbonate ou bicarbonate de sodium et du chlorure de potassium.

Aux carbonates de sodium et de potassium s'ajoute la soude dégagée par la formation d'acide chlorhydrique stomacal, que sature la pepsine de la digestion gastrique. Tous ces alcalis s'unissent aux acides phosphorique et sulfurique formés dans l'organisme pour engendrer des sulfates et phosphates inutilisables, qui s'éliminent par l'urine et les matières fécales. De plus, l'ion basique s'unit encore à l'acide urique qui s'élimine par le rein et aux acides taurocholique et glycocholique de la bile pour s'éliminer par l'intestin.

Enfin le rein peut éliminer les acides organiques sans qu'ils soient saturés : les ions H^+ qui abaissent le seuil excrétoire des bases minérales, s'y trouvent à une concentration 45 fois moindre que dans les acides minéraux, d'après Ambard et Schmid (1).

Ce que nous venons d'indiquer, relativement aux proportions de bases et d'acides dans l'organisme vivant, permet de penser que la saturation réciproque de ces bases et de ces acides peut être assurée dans les conditions normales. C'est en effet ce qui s'observe et le mécanisme qui maintient cet équilibre est des plus intéressants.

1. L. AMBARD et F. SCHMID, « Du mécanisme de la neutralisation des acides sécrétés par les reins », Réunion. biolog. de Strasbourg, 7 avril 1922, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1922, t. 86, p. 864.

CHAPITRE II

RÔLE GÉNÉRAL DES ÉLÉMENTS MINÉRAUX DE L'ORGANISME

I

ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE DES HUMEURS

A. — Concentration ionique des liquides.

Pendant longtemps on s'est borné, pour évaluer l'alcalinité du sang et des humeurs en général, à l'emploi des procédés usuels d'alcalimétrie usités par les chimistes (1), et l'on s'accordait, d'ailleurs, à reconnaître qu'ils donnaient pour ces liquides organiques des résultats médiocres. En effet, les indicateurs colorés (tournesol, phénolphtaléine) dont on se servait ne virent que graduellement et la plupart des humeurs contiennent des acides faibles, des phosphates acides, des corps amphotères comme les acides aminés, des polypeptides, des albuminoïdes qui n'absorbent la soude que progressivement, à mesure que la composition du milieu varie pendant la neutralisation. Ces substances peu sensibles à l'action d'une petite quantité d'acide ou de base forte sont appelées « substances tampons » (*buffer substances* des auteurs de langue anglaise) et rendent difficile l'appréciation de la réaction par ces anciens procédés.

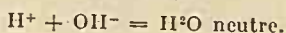
Un grand progrès a été réalisé quand on a pu déterminer la réaction alcaline des humeurs par l'étude de la concentration en ions H^+ .

On sait que la réaction alcaline ou acide d'une solution dépend de la prédominance des ions OH^- ou des ions H^+ qui se trouvent libres dans le liquide. Dans les solutions d'électrolytes, la proportion des molécules dissociées par rapport aux molécules intactes varie selon les acides et mesure la force d'affinité de l'acide : les acides forts sont très dissociés, les acides faibles le sont peu. L'acidité libre ou actuelle est l'acidité

1. Drouin, Thèse de Paris, 1892.

ionique ; l'acidité potentielle est celle des molécules non dissociées, mais capables de subir la dissociation ionique. L'acidité totale, somme de ces deux acidités, est celle qu'on titre en chimie par les procédés anciens. Mais la réaction ionique a pour le physiologiste un plus grand intérêt, car elle intervient dans plusieurs processus biologiques.

Une solution est dite neutre quand les ions H^+ et OH^- qu'elle renferme sont en nombre équivalent ; elle est alcaline si les ions OH^- prédominent, et acide si ce sont les ions H^+ . L'eau distillée, neutre, contient en nombre égal des ions H^+ et des ions OH^- :



Un litre de cette eau renferme autant d'ions H^+ qu'un litre d'une solution normale d'acide diluée à 1 pour 10.000.000, et autant d'ions OH^- qu'une solution normale d'alcali à la même dilution, soit pour chacun d'eux, une concentration de 0,000.000.1 ou 1×10^{-7} , à la température de $+ 24^\circ C$. En poids, H pesant 1 et OH 17, on exprime ce fait en écrivant que le litre d'eau distillée renferme 1×10^{-7} grammes d'ions H^+ et 17×10^{-7} grammes d'ions OH^- . Cette quantité d'ions-grammes par litre de solution s'exprime par le symbole C_H .

Dans une solution aqueuse acide ou alcaline, le produit de la concentration des ions H^+ par celle des ions OH^- est toujours égal à la constante de dissociation de l'eau (soit $0,64 \times 10^{-14}$) (1). Dans une solution neutre, on a :

$$C_H^+ = C_H OH^- = \sqrt{0,64 \times 10^{-14}} = 0,8 \times 10^{-7}.$$

Pour les liquides de l'organisme on a dressé le tableau suivant, indiquant la concentration en ions H^+ et la réaction correspondante à la température de $+ 24^\circ C$:

Concentration en ions H^+ (0/00)	Réaction
$C_H = 1 \times 10^{-7}$	neutre
$C_H > 1 \times 10^{-7}$	acide
$C_H < 1 \times 10^{-7}$	alcaline

A cette notation de la concentration en ions H^+ (ou indice d'hydrogène h) on substitue souvent celle de Sørensen (2), qui remplace la valeur C_H par la valeur pH , celle-ci étant l'exposant de la puissance de 10

1. Conformément à la loi des masses ou loi d'Ostwald appliquée aux ions, le produit des ions libres dans une solution, rapporté au nombre total des molécules, est une constante: $\frac{H \times OH}{H^2O} = K$. Pour l'eau distillée à 18° , $K = 0,000\ 000\ 000\ 000\ 01$.

2. S.-P.-L. SÖRENSEN, *Biochem. Zeitschr.*, 1909, Bd 21, pp. 131 et 304.

qui exprime la valeur de C_H (Lambling) ou le logarithme de C_H changé de signe (1). C'est l'« exposant d'hydrogène ».

Soit une urine acide dans laquelle :

$$C_H = 5,4 \times 10^{-6};$$

on obtient :

$$C_H = 10^{\log 5,4 - 6} = 10^{0,73 - 6} = 10^{5,27}$$

et

$$pH = 5,27.$$

Mais il convient de remarquer, avec Bayliss, que cette notation exprime par une échelle décroissante des acidités croissantes (2).

Voici, suivant Michaelis, comment on peut calculer pH en fonction de C_H et réciproquement :

$$\text{Soit } C_H \text{ ou } h \text{ (indice d'hydrogène)} = 2 \times 10^{-5}$$

$$\begin{aligned} \log h &= \log 2 + \log 10^{-5} \\ &= 0,30 - 5 = -4,70. \end{aligned}$$

$$pH = 4,70.$$

$$\text{Soit } pH = 6,70.$$

$$\log h = -6,70 = +0,30 - 7.$$

$$C_H = 2 \times 10^{-7}.$$

Le principal avantage de la notation en pH est de substituer à des valeurs qui varient en progression géométrique des valeurs variant en progression arithmétique, ce qui est beaucoup plus commode pour établir des graphiques.

Le tableau suivant indique la concordance des deux notations pH et C_H :

	pH	C_H Micro-atomes-grammes
Acidité	1.....	1.000.000
	2.....	100.000
	3.....	10.000
	4.....	1.000
	5.....	100
	6.....	10
	7.....	1
Neutralité	7,07.....	0,85
Alcalinité	8.....	0,1
	9.....	0,01
	10.....	0,001
	11.....	0,0001
	12.....	0,00001
	13.....	0,000001

1. Le logarithme d'un nombre est la puissance à laquelle il faut amener 10 pour avoir ce nombre. Dans le symbole pH , p rappelle la notion de puissance.

Diverses notations typographiques sont employées : pH , P_H , PH . De même, la concentration en ions H^+ est exprimée aussi C_H . [H^+].

2. Dans une solution neutre, $C_H = \frac{1}{10.000.000} = 1 \times 10^{-7}$, et $pH = 7$.

Derrien et Fontès (1) ont proposé de prendre pour unité de concentration en ions H^+ la valeur, voisine de la neutralité, $1 \times 10^{-7} = 0,18$, soit un dixième de microgramme : c'est ce qu'ils appellent l'unité Sørensen. La comparaison de ces unités Sørensen et des exposants d'hydrogène est indiquée dans le tableau suivant :

pH	C_H en gr. par litre	C_H en unités Sørensen par litre
3,6	$0,25 \times 10^{-3}$	2,500
4,6	$0,25 \times 10^{-4}$	250
5,5	$0,32 \times 10^{-5}$	32
6,0	1×10^{-6}	10
6,5	$0,32 \times 10^{-6}$	3,2
7,0	1×10^{-7}	1
7,6	$0,25 \times 10^{-7}$	0,25
9,2	$0,63 \times 10^{-9}$	0,0063

Le tableau suivant indique la réaction des liquides de l'organisme pour les valeurs de pH à 18° (2).

	Réaction
$pH = 7$	neutre
$pH < 7$	acide
$pH > 7$	alcaline

Le sang, dont la concentration en ions H^+ correspond à $pH = 7,4$ ou plus exactement 7,35 à 7,45, est donc légèrement alcalin. Dans le sang veineux, cette concentration serait inférieure de 0,02 à celle du sang artériel.

Le pH du liquide céphalo-rachidien est évalué à 8,26 (entre 8,15 et 8,30) ; celui du lait de vache à 6,5 ou 6,6.

B. — Mesure de la concentration ionique.

Pour déterminer la concentration en ions H^+ d'un liquide, on peut employer divers procédés.

La méthode de la *conductibilité électrique* repose sur cette notion que plus il y a d'ions dissociés, moins est grande la résistance au courant. Elle consiste à comparer la conductibilité moléculaire d'une solution acide avec sa conductibilité moléculaire limite. La première (μ) est celle d'un volume de la solution renfermant 1 molécule d'acide et placé entre deux électrodes distantes de 1 centimètre. La seconde (μ_∞) est celle de

1. E. DERRIEN et G. FONTÈS, « Sur l'unité de mesure et le mode de notation de la concentration en ions hydrogène des solutions aqueuses en biologie médicale », *C. R. de la Soc. de biol.*, 13 févr. 1925, t. 92, p. 503.

2. A 18°, la valeur de C_H pour l'eau pure est de $10^{-7,07} = 0,85 \times 10^{-7}$.

cette molécule d'acide occupant, après dilution, un volume infini et toujours envisagé sous l'épaisseur de 1 centimètre. Le rapport entre le nombre de molécules dissociées et le nombre total de molécules s'écrit :

$\alpha = \frac{\mu}{\mu\infty}$; μ se mesure expérimentalement et $\mu\infty$ se déduit d'après l'hypothèse d'Arrhénius sur les vitesses de transport des ions ($\mu\infty = u + V$). Le rapport entre les conductibilités moléculaire et moléculaire limite donne, d'après la loi d'Ostwald, la mesure du degré de dissociation de la solution.

Cette méthode n'est pas applicable aux solutions complexes ni par conséquent aux liquides de l'organisme.

La méthode des *actions catalytiques* est fondée sur l'étude des phénomènes catalytiques dépendant de la réaction ionique : l'inversion du sucre de canne est proportionnelle à la concentration en ions H^+ ; la vitesse de saponification des éthers à la concentration en ions OH^- . Cette méthode, qui comporte quelques causes d'erreurs par suite de la présence de sels neutres, n'est applicable qu'aux liquides dont l'acidité ou l'alcalinité est assez marquée, par exemple au suc gastrique.

La *méthode électrométrique* est mieux applicable à l'étude des humeurs de l'organisme.

Elle consiste à plonger dans le liquide une électrode hydrogène (lame de platine recouverte de mousse de platine et saturée d'hydrogène) et une électrode impolarisable (électrode au calomel d'Ostwald) : il s'établit entre le liquide et la lame de platine une différence de potentiel qui est fonction de la concentration en ions H^+ et peut se mesurer avec l'électromètre capillaire.

On peut encore employer une *méthode colorimétrique* indiquée par Sørensen. Lévy, Rowntree et Marriott (1) font dialyser le sérum à travers une membrane de collodion, afin d'éviter les causes d'erreur dues à la couleur du sang et à ses albuminoïdes. Mais auparavant ils saturent 3 centimètres cubes de sérum avec l'air alvéolaire du sujet, de manière à obtenir en dissolution une proportion normale d'acide carbonique ; puis ils mettent ce sérum à dialyser pendant cinq minutes contre une solution de chlorure de sodium à 80/00 à laquelle ils ajoutent comme indicateur quelques gouttes de solution de phénolsulfonephthaléine. Ils comparent ensuite la couleur du dialysat avec celle d'échantillons préparés avec des solutions de phosphates monopotassique et disodique dont la concentration en ions H^+ est connue.

1. LÉVY, ROWNTREE et MARRIOTT, « A simple method for determining variations in the hydrogen-ion concentration of the blood », *tr.Ach. of int. med.*, sept. 1915, p. 398.

C. — Réaction ionique des humeurs.

L'alcalinité ionique du sang est faible et ne varie que fort peu à l'état physiologique, grâce à un mécanisme délicat de régulation que nous étudierons plus loin. Même ses variations pathologiques ne sont pas très étendues :

Neutralité		$0,8 \times 10^{-7}$
Sang humain normal.....	alcalinité $\text{OH}^- =$	$0,3 \times 10^{-7}$ à $0,7 \times 10^{-7}$
— de nouveau-né débile.	acidité $\text{H}^+ =$	$2,7 \times 10^{-7}$ (normal $0,49 \times 10^{-7}$)
— de malade atteint de coma diabétique ..	acidité $\text{H}^+ =$	$1,5 \times 10^{-7}$ (BENEDICT).

La coagulation du sang ne modifie pas sa réaction ionique, le sérum renfermant la même proportion d'ions H^+ que le sang défibriné ou additionné d'hirudine. L'acide carbonique modifie cette réaction, mais de petites variations autour de la normale (0,03 à 0,06 d'atmosphère) ne produisent que des changements insignifiants (Höber). Débarrassé d'acide carbonique par un courant prolongé d'hydrogène, le sang a une alcalinité comprise entre $0,52 \times 10^{-7}$ et $0,22 \times 10^{-7}$.

L'alcalinité ionique du sang, d'après Kreibich, augmente sous l'influence du traitement mercuriel et dans le prurigo, dans le lupus érythémateux, dans la pneumonie.

Elle paraît varier peu chez les différents mammifères :

Homme	$0,45 \times 10^{-7}$
Bœuf.....	$0,44 \times 10^{-7}$
Lapin	$0,47 \times 10^{-7}$

Les liquides de l'organisme, pour la plupart, s'écartent peu du sang sous le rapport de la réaction ionique : liquide céphalo-rachidien, humeur aqueuse, liquide d'ascite, liquide amniotique, larmes, sueur (C. Foa).

Le lait de femme est un peu plus alcalin : $0,2 \times 10^{-7}$; celui de vache et de chèvre un peu plus acide : 1×10^{-7} à 2×10^{-7} .

La salive est un peu plus acide : $1,2 \times 10^{-7}$; la bile a une réaction assez variable : $0,13 \times 10^{-7}$ à 3×10^{-7} . Le suc gastrique est franchement acide : entre 3 et 9×10^{-7} ; le suc pancréatique et le suc intestinal franchement alcalins : entre $0,09$ et $0,06 \times 10^{-4}$ (Fränkel, Foa, Tangl).

Quant à l'urine, elle est sujette à de grandes variations : de 1×10^{-7} au régime végétal à 130×10^{-7} au régime carné (Hasselbach), ce qui s'explique par le rôle important qui revient à la sécrétion rénale dans la régulation de l'alcalinité du sang. Dans certaines néphrites aiguës ou chroniques, l'acidité de l'urine peut s'élever jusqu'à 200×10^{-7} .

Les *transsudats* et *exsudats*, qui contiennent la même quantité d'alcali chimiquement titrable que le sérum sanguin (0,042 molécule-gramme de NaOH par litre), ont aussi une alcalinité ionique voisine de la neutralité ($0,02 \times 10^{-7}$ à $2,8 \times 10^{-7}$) comme le sérum (K. Bodon). Abandonnés à eux-mêmes pendant un à deux jours *in vitro*, ces liquides deviennent acides (Farkas).

Exprimée en pH, la valeur de la réaction des liquides de l'organisme est la suivante, d'après D. Giribaldo (1) :

Sang humain	{	régime mixte.....	7,35 à 7,40
		— végétarien.....	7,42
		— carnivore.....	7,33
		coma diabétique.....	6,82
Suc gastrique.....		1,50 à 3,00	
Suc pancréatique.....		9,00	
Bile.....		6,92	
Salive.....		6,77	
Urine.....		5,00 à 7,00	
Lait.....		7,70	

Le pH du liquide céphalo-rachidien est évalué à 8,26 (entre 8,15 et 8,30). Celui du lait de vache à 6,5 ou 6,6 ; le chauffage le diminue : de 6,64 à 6,47 après chauffage à 100° pendant trente minutes (2).

Dans les urines, Henderson et Palmér donnent au pH la valeur moyenne de 6 avec un régime ordinaire. Cette valeur s'abaisse de 0,3 à 0,4 avec un régime fortement protéique et s'élève avec un régime végétarien.

Desgrez et Bierry ont étudié l'influence des eaux minérales, notamment de celles de Vichy, sur le pH urinaire, de manière à fixer la quantité d'eau qui convient à chaque sujet.

Chez certains cardio-rénaux le pH a été trouvé à 5,33.

On a proposé, pour déterminer très simplement le pH urinaire, de remplacer les tubes étalons, dont la coloration est instable, par des papiers colorés (3).

D. — Rôle physiologique de l'équilibre acido-basique.

Le maintien de l'alcalinité ionique du sang et des milieux vitaux en général, à un degré constant, a une grande importance physiologique.

1. D. GIRIBALDO, « Expression de la reacción actual de las soluciones. La notación de Sørensen y sus desventajas. Nueva notación racional », *Anales de la Facultad de Medicina*, Montevideo, sept. 1924, p. 853.

2. N.-L. COSMOVICI, « Le pH du lait change-t-il quand le lait a été chauffé à différentes températures? » *C. R. de la Soc. de biol.*, 17 janv. 1925, t. 92, p. 73.

3. LÉVY-DARRAS, M.-P. WEIL et Ch.-O. GUILLAUMIN, « Méthode pratique d'acidimétrie urinaire », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1^{er} avril 1924, p. 433.

Toute élévation de la concentration en ions H^+ accroît la *dissociation* de l'*oxyhémoglobine* et diminue, par suite, la fixation de l'oxygène sur les globules rouges.

Le cœur isolé de la grenouille est tué quand, dans le liquide de perfusion, les valeurs de concentration ionique atteignent 3×10^{-6} dans le sens de l'acidité et 1×10^{-10} dans celui de l'alcalinité (A.-J. Clark).

Les contractions de l'*intestin* isolé du lapin s'arrêtent aussi pour des valeurs de $0,25 \times 10^{-5}$ et $0,14 \times 10^{-8}$ (Hasselbach et Rona).

D'après Atzler (1), dans les expériences de perfusion, la vitesse d'écoulement et la dilatation vasculaire sont au maximum, quand le liquide a un pH compris entre 5 et 7; les *vaisseaux* se contractent si l'on augmente ou abaisse ce pH, et ces variations de calibre sont attribuées par l'auteur aux changements d'imbibition des albumines.

Selon Mac Carrison (2), l'*œil* énucléé du crapaud, sensibilisé par l'adrénaline à l'action de la lumière sur l'iris, répond mieux à cette action quand le milieu dans lequel il est plongé est légèrement acidifié, et moins bien quand l'acidité augmente.

Les *diastases* sont sensibles à de faibles changements de la réaction ionique (Sørensen) (3).

Le développement parthénogénétique des *œufs* d'oursin non fécondés, obtenu par J. Loeb dans l'eau de mer hypertonique puisée dans l'Atlantique, n'a été possible dans celle du Pacifique qu'en y ajoutant 0,0002 moles de soude 0/00 qui lui manquaient.

Dans les expériences de M^{lle} Mendeleef (4), la *culture des tissus* embryonnaires se faisait mieux avec un pH inférieur à celui du sang des animaux adultes, le pH de l'embryon étant, d'ailleurs, plus faible que celui de la mère.

Dans l'eau de mer, un pH voisin de 4,7 et correspondant au point iso-électrique, empêche toute fécondation et, au-dessus de 8,5, supprime la faune ordinaire des marais salants (5).

Enfin à l'état pathologique, l'accroissement des alcalis fixés par les acides et surtout la diminution de la réserve alcaline du sang s'observent dans des états graves, auxquels s'applique le nom d'*acidose*.

1. ATZLER, *Deutsche mediz. Wochenschr.*, 3 août 1923.

2. MAC CARRISON, *Brit. med. Journ.*, 20 janv. 1923.

3. S.-P.-L. SØRENSEN, *Biochem. Zeitschr.*, 1909, Bd 21, p. 131.

4. M^{lle} MENDELEEF, « Les cultures de tissus embryonnaires de cobaye dans des milieux de pH déterminé », *Soc. belge de biol.*, 27 janv. 1923, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 88, p. 291.

5. LABBÉ, *Rev. génér. des sciences*, 30 déc. 1923 et *Rev. scientif.*, 24 nov. 1924.

E. — Mécanisme régulateur de l'équilibre acido-basique.

Le mécanisme régulateur qui assure dans les milieux vitaux l'équilibre entre les acides et les bases a été remarquablement élucidé par les belles recherches d'Henderson.

Dans une solution, cet équilibre est nécessairement modifié si l'on y ajoute un acide ou une base. Mais il y a des substances qui amortissent en quelque sorte cette action et atténuent le déséquilibre. Par exemple, dans une solution qui renferme un acide faible, peu dissocié, tel que l'acide acétique, et le sel de soude, très dissocié, de cet acide, si l'on ajoute un acide fort, très dissocié, comme l'acide chlorhydrique, les nombreux ions positifs (H^+) apportés par cet acide fort s'unissent aux nombreux ions négatifs (CH^3COO^-) du sel et il se reforme de l'acide acétique, de sorte qu'il ne reste dans le liquide que des ions H^+ peu nombreux, fournis par la dissociation faible de l'acide acétique. Les phosphates et citrates alcalins agissent de même. Toutes ces substances sont les « substances tampons ».

Dans le sang, ce sont principalement les phosphates et les carbonates qui assurent la constance de l'alcalinité ionique.

Les phosphates disodique et monosodique donnent l'un, des solutions alcalines (ions OH^-) et l'autre, des solutions acides (ions H^+). Ces sels sont fortement dissociés, mais leurs acides le sont faiblement. Le mélange des deux sels est sensiblement neutre. Si l'on y ajoute un acide fort, les ions H^+ de ce dernier se combinent aux ions OH^- , l'équilibre de dissociation est rompu, la dissociation des phosphates recommence et la nouvelle libération d'ions OH^- neutralise les ions H^+ de l'acide fort. Si c'est un alcali qui est ajouté, ses ions OH^- se combinent aux ions H^+ , la dissociation des phosphates recommence et de nouveaux ions H^+ neutralisent les ions OH^- de l'alcali.

En ce qui concerne les carbonates, l'addition d'un acide fort libère de l'acide carbonique qui s'élimine par le poumon, et celle d'un alcali donne lieu à la formation de bicarbonate de soude, l'organisme disposant toujours d'une quantité suffisante d'acide carbonique.

De plus, le mélange des deux systèmes : acide carbonique et bicarbonate, phosphates monosodique et disodique, est encore plus efficace, comme l'a fait voir Henderson, pour maintenir la réaction du sang.

En outre, les albumines amphotères du sang peuvent aussi concourir à cette régulation. L'hémoglobine, quand la tension de l'acide carbonique est basse, fournit du sodium pour former du bicarbonate de soude ; mais quand la tension de ce gaz augmente, l'hémoglobine se comporte comme un acide faible : du chlore et de l'eau passent du plasma dans les hématies.

En somme, six variables interviennent dans l'équilibre acido-basique

du sang : le CO_2 libre et combiné, l'O libre et combiné, le Cl, la concentration en ions H^+ (C_{H}). Il suffit d'en connaître 2 pour déterminer les 4 autres par des diagrammes, comme l'a montré Henderson (1).

Dans le jeu de ce mécanisme, quand les ions H^+ s'accroissent dans le sang, ces ions, qui sont l'excitant du centre respiratoire, augmentent la ventilation pulmonaire et par conséquent l'exhalation d'acide carbonique, de sorte que les ions H^+ diminuent dans le sang et tendent à se maintenir à un taux constant. Aussi l'acide carbonique baisse-t-il dans le sang, et c'est ce qu'indique la mesure de l'acide carbonique alvéolaire. Mais l'acide carbonique dissous dans le plasma ne représente qu'un trentième environ de l'acide carbonique total, dont la majeure partie se trouve à peu près également partagé entre les carbonates alcalins et les matières albuminoïdes. C'est surtout cet acide carbonique combiné qui forme la réserve alcaline du sang.

Pendant que le poumon élimine l'excès d'acide carbonique, un autre émonctoire, le rein, peut intervenir pour éliminer ce qui reste d'acides non volatils non saturés, notamment du phosphate acide.

Tandis que le sang renferme les phosphates à l'état de sels bimétalliques, le rein élimine des phosphates monométalliques, ce qui épargne la moitié de l'alcali en le maintenant dans le sang (Henderson et Spiro). De même, tandis que le sang contient l'acide β -oxybutyrique à l'état de sels, l'urine l'élimine à l'état d'acide dans une proportion qui peut atteindre les 2/3.

D'autre part le rein peut éliminer des bicarbonates.

Enfin, la transformation de l'ammoniaque dans le foie se modifie quand il y a dans le sang un excès d'acide : moins d'urée se forme dans cet organe aux dépens des composés ammoniacaux dérivés de la désamination et qui sont alors employés à saturer les acides fixes en excès. Nous reviendrons sur ce fait en étudiant l'ammoniaque et nous verrons l'intérêt que présente sous ce rapport l'évaluation de l'ammoniaque urinaire.

Toutefois, dans ces derniers temps, le rôle de la formation de l'ammoniaque a été attribué au rein (2).

Mais c'est le foie qui paraît intervenir dans le métabolisme des corps cétoniques.

Ainsi l'organisme se défend contre l'acidité du sang par plusieurs moyens :

a) Neutralisation des acides par des alcalis (surtout potassium et sodium, mais aussi, comme l'a montré Mac Crudden, calcium et magnésium) empruntés aux sels à acides faibles, avec mise en liberté d'acide

1. L.-J. HENDERSON, « Le sang, système physico-chimique », *Rev. génér. des sc.* juill. 1921.

2. NASH et BENEDICT, « The ammonia content of the blood and its bearing on the mechanism of acid neutralization in the animal organism », *Journ. of biolog. Chem.*, 1921, vol. 48, p. 463; 1922, vol. 51, p. 183.

carbonique aussitôt éliminé par le poumon, dont la ventilation augmente du fait même de cet excès d'acide carbonique ;

b) Diminution de la transformation de l'ammoniaque en urée, et augmentation de la formation de l'ammoniaque dans le rein ;

c) Élimination rénale d'acides libres ou de sels acides.

De ce rôle du rein dans le maintien de l'équilibre acido-basique des humeurs a été tirée une intéressante application pathologique.

On sait qu'après un repas l'urine tend à devenir alcaline à cause de la sécrétion chlorhydrique de l'estomac et de la dérivation d'ions acides qui en résulte et qui appauvrit le sang en ions H^+ . Ce phénomène dépend surtout de la quantité des aliments ingérés ; d'après von Pannewitz (1), il se produit, pour ce motif, plus lentement après un repas d'hydrates de carbone que de viande ; il est plus marqué après l'ingestion de lait et de pommes de terre ; le riz et l'avoine augmentent, au contraire, l'acidité urinaire. Chez les anachlorhydriques, la modification urinaire est peu appréciable ; au contraire, l'alcalinisation est nette dans l'hyperchlorhydric.

Or, si l'on fait ingérer XX gouttes d'acide chlorhydrique dilué, on voit l'acidité de l'urine augmenter au bout de quinze à trente minutes. Inversement, si l'on injecte dans les veines 50 centimètres cubes d'une solution de bicarbonate de soude à 40/0, l'on voit l'alcalinité de l'urine se produire et atteindre son maximum en dix minutes.

Jeanbrau et Cristol (2) exécutent cette épreuve en faisant ingérer de l'acide phosphorique, ce qui a pour effet de provoquer, de la part du rein normal, une augmentation de la concentration des ions H^+ de l'urine et un abaissement du pH. Or, en cas de lésion unilatérale, l'examen des urines séparées, à la suite de cette épreuve d'*acidurie provoquée*, montre que le rein malade ne réagit pas par cet abaissement rapide du pH urinaire.

D'après les recherches de Stieglitz (3), les cellules sécrétantes du rein, celles des tubes contournées et de l'anse grêle de Henle, ont une réaction inverse de celle de l'urine. Mais dans les néphrites expérimentales, elles ont toujours une réaction acide. Le bicarbonate de soude, quand il produit l'alcalinisation des urines, rend les cellules acides ; aussi convient-il, dans son emploi thérapeutique, de ne pas dépasser la neutralisation de l'urine.

Grâce à ce mécanisme complexe, le maintien de l'alcalinité du sang ou plus précisément de sa concentration en ions H^+ est assuré non seulement à l'état normal mais encore dans un grand nombre d'états morbides.

1. G. VON PANNEWITZ, *Zeitschr. f. urolog. Chir.*, 1924, Bd 15.

2. E. JEANBRAU et P. CRISTOL « Étude sur la concentration en ions hydrogène (pH) des urines séparées par le cathétérisme urétéral et épreuve de l'élimination acide provoquée », XXIV^e Congr. franç. d'urolog., oct. 1924, p. 243.

3. STIEGLITZ, *Arch. of int. Med.*, 15 avril 1924.

J'ai pu aussi constater avec H. Bénard, par la méthode électrométrique, que lorsqu'on introduit dans le péritoine d'animaux des solutions acides ou alcalines, très rapidement la concentration en ions H^+ se rétablit à la normale.

Les variations de la concentration ionique du sang et celles des humeurs sont solidaires. Quand on introduit du bicarbonate de soude, ses variations dans la lymphe et le liquide céphalo-rachidien se font dans le même sens que dans le sang, mais avec une différence de quelques heures (1). Aussi est-il probable que la réaction dans les tissus varie aussi avec celle du sang (2).

Dans la masse gazeuse d'un pneumothorax expérimental fermé, chez le chien, on voit, après ingestion de bicarbonate ou d'acide, la pression d'acide carbonique pleural varier également comme l'acide carbonique du sang artériel (3).

F. — Réserve alcaline.

Il ressort de ce que nous avons exposé plus haut que, même quand la concentration en ions H^+ reste normale, il peut se faire que la réserve alcaline soit diminuée, si elle ne parvient pas à se reconstituer assez vite, et que, par conséquent, le sang ait une moindre capacité de neutralisation des acides. L'acidité actuelle, correspondant au nombre d'ions H^+ prêts à intervenir immédiatement dans les réactions chimiques, n'est donc pas toujours proportionnelle à l'acidité potentielle, correspondant au nombre d'ions H^+ libérables par la dissociation complète du système. Aussi a-t-on distingué, avec Hasselbach et Gammeltoft, des *acidoses compensées*, dans lesquelles la réserve alcaline est diminuée sans augmentation de la concentration en ions H^+ , et des *acidoses non compensées*, dans lesquelles il y a une forte diminution de la réserve alcaline avec augmentation de la concentration en ions H^+ , c'est-à-dire abaissement du pH. C'est ce dernier état qui est vraiment l'acidose.

Il suit de là qu'il y a intérêt à déterminer la valeur de la réserve alcaline.

Le procédé colorimétrique de Marriott (4) consiste à comparer dans 2 échantillons du même sérum l'acidité de l'acide carbonique volatil et celle des acides fixes. Dans l'un, on cherche la concentration ionique de H^+ , dans l'autre, on fait passer un courant rapide d'air qui en chasse

1. COLLIP et BACKUS, *Amer. Journ. of physiol.*, vol. 51, p. 551.

2. PALMER et VAN SLYKE, *Journ. of biol. chem.*, 1917, vol. 32, p. 1.

3. L. DAUTREBANDE et P. SPEHL, « Quelques réactions de l'organisme vis-à-vis du pneumothorax artificiel fermé », Soc. belge de biol., 31 janv. 1925, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 92, p. 451.

4. MARRIOTT, « A method for the determination of the alkali reserve of the blood plasma », *Arch. of int. Med.*, juin 1916, p. 840.

tout l'acide carbonique, puis on le dialyse et l'on fait le titrage colorimétrique du dialysat, qui donne, par la valeur de la concentration résiduelle en ions H^+ , la quantité d'acides non volatils de ce sérum. La différence entre ce dernier chiffre et celui de la concentration normale en ions H^+ ($= 7$) donne la valeur de la réserve alcaline, et le dosage de la concentration en ions H^+ du sérum examiné permet de savoir si cette concentration s'écarte notablement de la normale. On est donc en mesure de juger si l'acidose est ou non compensée (1).

On peut aussi rechercher le rapport de l'acide carbonique libre dans le sang artériel à l'acide carbonique fixé en bicarbonate dans le sang veineux. A l'état normal, à 37° et sous une tension normale, on trouve dans le sang artériel 3 0/0 en volume d'acide carbonique libre et dans le sang veineux 60 0/0 d'acide carbonique fixé à l'état de bicarbonate, ce qui donne pour le rapport :

$$\frac{CO^2H^2}{CO^2NaH} = \frac{3}{60} = \frac{1}{20}$$

Ce rapport, qui mesure très exactement la concentration en ions H^+ , se maintient fixe à l'état normal; à l'état pathologique sa valeur monte proportionnellement à celle de la concentration en ions H^+ .

Pour mesurer la quantité d'acide carbonique libre du sang artériel, on détermine le taux de l'acide carbonique dans l'air alvéolaire, qui lui est très exactement proportionnel. On fait cette détermination à l'aide de l'appareil de Haldane, soit avec l'air simplement expiré, soit avec l'air brassé dans un sac de caoutchouc par plusieurs expirations successives (méthode de Plesh). On peut encore employer la technique de Fridericia (voir p. 72). A l'état normal, sous la pression atmosphérique normale, l'air alvéolaire renferme en volume 5,3 à 6,3 d'acide carbonique (correspondant à des pressions de 38 à 45 millimètres de mercure).

La mesure du bicarbonate du sang se fait par le procédé de Van Slyke et Cullen (2), qui consiste à déterminer la capacité en acide carbonique du plasma veineux, c'est-à-dire le contenu total de ce plasma en acide carbonique libre et fixé après que le sang a été saturé avec de l'air contenant ce gaz sous une tension fixe. En effet, les différents plasmas peuvent renfermer l'acide carbonique à des taux très variables, ce qui entraînerait des variations du taux du bicarbonate. L'air destiné à saturer le plasma renferme 5,5 0/0 de gaz carbonique; taux voisin de celui qu'il atteint dans l'air alvéolaire (1). Le sang est puisé dans une

1. Pour fixer les idées, soit un sang normal dont la concentration en ions H^+ est de 7,5; après qu'on a chassé l'acide carbonique, elle s'élève à 8,2: la réserve alcaline sera de $8,5 - 7 = 1,5$. En cas de forte acidose où la concentration serait un peu modifiée, à 7,4, et la concentration résiduelle à 7,8, la réserve alcaline serait seulement de $7,8 - 7,4 = 0,4$.

2. On peut employer l'air alvéolaire de l'opérateur.

veine du coude, rendu incoagulable par l'addition d'oxalate de potasse, centrifugé sous une couche d'huile de paraffine pour éviter la déperdition d'acide carbonique au contact de l'air, puis agité avec de l'air contenant 5,5 0/0 d'acide carbonique. Avec l'appareil spécial de Van Slyke, on extrait la totalité de l'acide carbonique que contient ce plasma et on en calcule le volume en fonction de la température; puis on en déduit le volume (0/0) d'acide carbonique fixé à l'état de bicarbonate et qu'on a mis en liberté dans l'appareil au moyen d'une solution d'acide sulfurique à 5 0/0. D'après Van Slyke et Cullen (1), la capacité du plasma en acide carbonique est de 55 à 75 0/0, soit en moyenne 75 0/0 (en volume), dont $\frac{19}{20}$ sont fixés à l'état de bicarbonate et $\frac{1}{20}$ est libre.

Il est à remarquer que le rapport $\frac{\text{CO}^3\text{H}^2}{\text{CO}^3\text{NaH}}$ dont on a ainsi déterminé la valeur, ne se modifie d'une façon importante que dans les très forts degrés d'acidose. Mais les valeurs absolues de l'acide carbonique libre et du bicarbonate dans le sang sont diminuées nettement dans les cas d'acidose beaucoup moins prononcée, de sorte que ces valeurs absolues donnent un moyen plus précieux encore de juger de l'acidose.

On considère généralement avec Van Slyke et Cullen que c'est le taux du bicarbonate, ou de la capacité en acide carbonique, qui caractérise surtout l'acidose. Pour d'autres auteurs une diminution de la tension d'acide carbonique dans l'air alvéolaire, qui traduit l'excès d'acides non volatils dans le sang, indique le degré de l'acidose.

La concentration du sang en ions H^+ , dont les variations sont peu considérables et dont la mesure directe n'est pas sans difficultés, a peu de valeur clinique.

Mais la concentration résiduelle présente des différences nettes en clinique, ainsi que l'acide carbonique alvéolaire.

La mesure de la tension de l'acide carbonique alvéolaire a pour elle la facilité plus grande de sa recherche en clinique et possède une grande valeur, à la condition que le fonctionnement du rein et du poumon soit à peu près normal.

G. — Variations pathologiques de l'équilibre acido-basique.

On distingue les deux états opposés d'acidose et d'alcalose générales; mais nous verrons qu'on peut observer aussi des variations partielles et opposées de l'équilibre acido-basique.

1. VAN SLYKE et CULLEN, « The bicarbonate concentration of the blood plasma », *Journ. of biolog. Chem.*, 1917, p. 489; — VAN SLYKE, « A method for the determination of carbon dioxide and carbonates in solution », *Ibid.*, 1917, p. 347.

1. — Acidose.

Le terme d'*acidose*, sous lequel on désigne l'accroissement des alcalis fixés par les acides et la diminution de la réserve alcaline du sang, n'a pris que depuis peu de temps cette signification. Il était appliqué précédemment au trouble de nutrition qui consiste en la présence dans le sang des corps dits cétoniques, c'est-à-dire d'acétone et de substances voisines (acide diacétique, acide β -oxybutyrique), trouble qui s'observe surtout dans le diabète, mais qu'on peut voir aussi en dehors de cette maladie (1).

Malgré les relations qui peuvent exister entre la diminution de la réserve alcaline et la présence anormale de corps cétoniques dans le sang, il y a là deux désordres humoraux qu'il importe de ne pas confondre. Aussi décrirons-nous à part, dans une autre partie de cet ouvrage, pour la distinguer de l'acidose simple ou simple diminution de la réserve alcaline, l'*acido-cétose* ou *cétose* (ketosis d'Allen) caractérisée par la présence de corps cétoniques dans le sang (acétonémie) (2).

L'*intoxicalion par les acides*, étudiée expérimentalement chez le chien, abaisse la concentration du sang en ions H^+ , comme l'ont constaté Levy, Rowntree et Marriott, Van Slyke et Cullen.

Miss Fitzgerald (3) n'avait pas trouvé de variations notables de l'acide carbonique alvéolaire dans les *anémies*, ni dans les *cardiopathies*, si ce n'est dans des cardiopathies congénitales, où la diminution de cet acide carbonique était sans rapport avec l'augmentation de l'hémoglobine.

On a étudié depuis l'acidose dans les *affections pulmonaires chroniques*. Dans l'emphysème elle est ordinairement compensée : il y a dans le sang artériel un excès d'acide carbonique et de bicarbonate avec un pH normal (4). Cet excès d'acide carbonique est la cause de la cyanose bleu pourpre qui caractérise l'anoxémie hypercapnique, et les globules rouges ont été trouvés par Price Jones (5) riches en chlore et plus larges qu'à l'état normal. Dans la tuberculose (6), c'est seulement quand les lésions sont étendues qu'on observe l'acidose et, à l'agonie, il y a un excès d'acide carbonique dans le sang artériel.

1. F.-W. PEABODY, « Studies of acidosis and dyspnea in renal and cardiac diseases », *Arch. of int. Med.*, août 1914, p. 236 ; « Clinical studies on the respiration. The acidosis of chronic nephritis », *Ibid.*, déc. 1915, p. 955.

2. Voir sur l'acidose l'important travail de L. DAUTREBANDE. « L'acidose », XVIII^e Congr. franç. de méd., Nancy, juill. 1925. Rapports, p. 1.

3. Miss FITZGERALD, « The alveolar carbonic acid pressure in diseases of the blood and in diseases of the respiration and circulatory system », *Journ. of pathol. and bacteriol.*, 1910, vol. XIV, p. 328.

4. SCOTT, *Arch. of int. med.*, 1920, vol. 25, p. 544.

5. Price JONES, *Journ. of pathol. and bacteriol.*, 1921, p. 24.

6. L. DAUTREBANDE et W. DAVIES, « La courbe de dissociation de l'acide carbonique dans la tuberculose pulmonaire », Soc. belge de biol., 24 févr. 1923, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 88, p. 647.

Parmi les *affections respiratoires aiguës*, la broncho-pneumonie peut déterminer l'acidose (1). Dans l'asthme, les résultats sont très variables (2) : la désaturation de l'oxyhémoglobine peut entraîner la cyanose en même temps que les urines sont très acides ; mais quand un grand nombre d'alvéoles fonctionnent et qu'il n'y a pas de râles, la désaturation est moindre et même on peut observer l'alcalose, avec des urines neutres ou alcalines, probablement parce qu'il se fait dans les vaisseaux un mélange de sang venant de parties du poumon bien et mal aérées.

Dans le pneumothorax thérapeutique, la réinsufflation d'air provoque une élimination urinaire de bicarbonate.

Une rétention aiguë d'acide carbonique, telle que celle que provoque l'obstruction du larynx (3), entraîne une acidose non compensée.

La paralysie du centre respiratoire, telle que la produit la morphine, a pour conséquence l'accumulation d'acide carbonique dans le sang artériel par diminution de la ventilation pulmonaire, mais il se produit une tendance à la compensation parce que la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine s'élève (4).

La réserve alcaline du sang est fréquemment diminuée dans les *dermatoses* (acné, eczéma, séborrhée, psoriasis, furonculose), d'après Schwartz, Levin et Mahuken (5).

L'acidose a fait l'objet de nombreuses recherches chez les blessés au cours de la guerre. Elle s'observe surtout dans l'état de *shock traumatique*.

Sa pathogénie a soulevé des discussions. Cannon a invoqué l'action du froid, de l'hémorragie et des lésions musculaires. Zunz (6) a montré que l'anémie temporaire d'un membre entraîne l'acidémie avec shock, surtout si les muscles sont traumatisés ; le traumatisme musculaire, en effet, donne lieu à la résorption de corps toxiques qui augmentent l'acidose, comme Bossi (7) l'avait constaté déjà pour la résorption des débris placentaires après l'accouchement et pour la régression des fibromyomes utérins après ligature atrophiante ou castration. Wright et Colebrook invoquent 3 causes : 1° le réchauffement qui, en activant la circulation dans les muscles, charge les veines d'un sang plus acide ; 2° l'hémorragie qui entraîne une déperdition des carbonates du plasma et une hypotension artérielle diminuant la circulation périphérique ; 3° les violentes contractions musculaires. L'acide lactique, formé dans

1. MEAKINS et DAVIES, *Edinb. med. Journ.*, oct. 1922.

2. MEAKINS, *Brit. med. Journ.*, 5 avril 1924.

3. DAVIES, HALDANE et PRIESTLEY, *Journ. of physiol.*, 1919, vol. 53, p. 60.

4. Y. HENDERSON et HAGGARD, *Journ. of biol. Chem.*, 1918, vol. 33, p. 333.

5. SCHWARTZ, LEVIN et MAHUKEN, *The Journ. of cutan. dis.*, 1919.

6. E. ZUNZ, « Recherches sur la teneur du sérum sanguin en réserve alcaline chez les blessés de guerre », *Ambul. de l'Océan*, t. 1.

7. In thèse de BEAUVY, *L'acétonurie en dehors du diabète et de la puerpéralité*, Thèse de Paris, 1904 ; — WRIGHT et COLEBROOK, IV^e Confér. chirurg. interalliée.

les muscles à la faveur d'une irrigation sanguine amoindrie, jouerait un rôle dans la pathogénie des accidents.

Henderson et Haggard (1) estiment qu'il y a lieu de distinguer deux ordres de faits : la diminution d'alcalinité du sang par élimination rénale des alcalis neutralisés, et la rétention des alcalis dans les tissus entraînant une véritable acapnie.

Il paraît résulter de diverses recherches faites sur cette question que l'acidémie existe et joue un rôle dans le shock traumatique, mais qu'elle est insuffisante à le produire (2). Elle n'empêche pas le centre vaso-moteur de maintenir constante et normale la pression artérielle et le shock peut exister alors même que la réserve alcaline est maintenue par une injection de bicarbonate. L'action de substances toxiques formées dans les tissus lésés paraît probable. Dale et Richards (3) invoquent l'action de l'histamine s'exerçant sur les capillaires.

L'acidose pourrait exister aussi dans les *gelures* et les accidents de « pied des tranchées ». L'immersion de lapins dans l'eau froide détermine, d'ailleurs, chez eux de l'acidose (Wright et Colebrook).

On trouve aussi l'acidose dans la *gangrène gazeuse* ; elle y survient d'autant plus facilement que le bacille de Welch, cultivé dans le sérum, l'acidifie.

Dans le *choc peptonique* du chien, où la masse sanguine diminue et la concentration en globules rouges augmente, et où la respiration se ralentit et devient moins profonde, le sang artériel contient plus d'oxygène et moins d'acide carbonique combiné ; or l'acidité n'augmente pas, d'après de Waele (4), ce qui doit être interprété, suivant cet auteur, comme une diminution de la réserve alcaline ; l'abaissement de la pression sanguine abaisse la réserve alcaline et la diminution de la tension de l'acide carbonique augmente la stabilité de l'oxyhémoglobine.

Nous avons noté avec Feuillié (5) la chute de l'acide carbonique combiné dans le sang artériel dans le choc peptonique et dans le choc anaphylactique. Celle du pH a été constatée aussi dans le choc anaphylactique par Bigwood, Cogniaux et Collard (6) et par M^{lle} Mendeleef (7), et dans le choc peptonique par Menten (8).

1. HENDERSON et HAGGARD, « The influence of oxygen deficiency and related conditions upon the hæmato-respiratory function », *Journ. of biolog. Chem.*, 1920, p. 45.

2. QUÉNU, *La toxémie traumatique*.

3. DALE et RICHARDS, *Journ. of physiol.*, 1918, p. 110.

4. H. DE WAELE, « La concentration sanguine et le pH du sang dans le choc peptonique chez le chien », *Soc. belge de biol.*, 29 mars 1924, *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 90, p. 956.

5. Ch. ACHARD et E. FEUILLIÉ, « Variations du taux des albumoses, du sucre libre et de l'acide carbonique combiné dans le sang artériel au cours du choc sérique et du choc peptonique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 8 avril 1922, t. 86, p. 760.

6. E.-J. BIGWOOD, P. COGNIAUX et R. COLLARD, « L'équilibre des ions sanguins, dans le choc sérique et peptonique chez le chien », *Soc. belge de biol.*, 31 mai 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 91, p. 118.

7. M^{lle} MENDELEEF, *Arch. intern. de physiol.*, 1923, vol. 21, p. 15.

8. MENTEN, *Journ. of biolog. Chem.*, 1920, vol. 43, p. 383.

D'après Bigwood (1), il y a dans le choc une acidité sanguine avec augmentation de la pression de l'acide carbonique et diminution de la concentration des bicarbonates dans le plasma ; mais ces modifications humorales ne peuvent être attribuées à celles de la respiration ni assimilées à l'acidose dite gazeuse, qu'on observe dans les asphyxies mécaniques. Dautrebande et Spehl ont trouvé, en même temps qu'une élévation de l'acide carbonique libre, une concentration de l'hémoglobine qui contribuerait à l'acidose.

Dans les *néphrites* chroniques, l'acidose a été fréquemment rencontrée. On a même invoqué cette acidose pour expliquer la mort dans certains cas. Elle peut exister aussi dans les *néphrites* aiguës. On a cherché à dégager du tableau de l'urémie un syndrome clinique d'acidose dont feraient partie la dyspnée (principalement la polypnée), le délire, l'agitation, le coma.

Cette acidose des *néphrites*, différente de l'acido-cétose des états acétonémiques, due à un vice de formation et par conséquent à des substances anormales, est due à un vice d'élimination des substances normales. Les reins deviennent incapables de former une urine acide aux dépens d'un plasma presque neutre et le taux des phosphates inorganiques s'élève alors dans le sang. Ainsi, d'après Mathieu-Pierre Weil et Ch.-O. Guillaumin, on peut trouver dans le plasma de $0^{\text{sr}},200$ à $0^{\text{sr}},576$ de PO^4H^3 par litre, au lieu de $0^{\text{sr}},150$, chiffre normal (2).

L'acidose dans les *néphrites* (3), a été constatée surtout dans les formes chroniques avec hyperazotémie.

Cette acidose n'a pas, d'ailleurs, de relation directe avec le taux de l'azotémie, comme l'ont fait voir Straub et Meier, M.-P. Weil et Guillaumin, Delore.

La diminution de la tension de l'acide carbonique alvéolaire a été constatée par Peabody et par Rathery et Bordet (4). La réserve alcaline est amoindrie et son abaissement a été donné comme un élément de pronostic : Mayers a établi la relation suivante (5) :

Réserve alcaline	{	53 à 40.....	acidose latente ou légère
		40 à 31.....	acidose franche
		au-dessus de 30	acidose grave.

1. E.-J. BIGWOOD, « Contrib. à l'étude de l'acidose du choc anaphylactique », Soc. belge de biol., 28 juin 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 91, p. 375 ; — L. DAUTREBANDE et P. SPEHL, « Une cause probable de l'acidose au cours du choc anaphylactique », Soc. belge de biol., 11 oct. 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 91, p. 889.

2. CHACE et MYERS, *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 1920, vol. 74, p. 641 ; — MARRIOTT et HOWLAND, *Arch. of int. Med.*, 1916, vol. 18, p. 708, et 1918, vol. 22, p. 477 ; — WHITNEY, *Ibid.*, 1917, vol. 20, p. 931 ; — Mathieu-Pierre WEIL et Ch.-O. GUILLAUMIN, « L'acidose des *néphrites* », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 9 nov. 1923, p. 1539.

3. PALMER et HENDERSON, *Arch. of int. med.*, août 1913 et juillet 1915.

4. F.-W. PEABODY, « Studies of acidosis and dyspnea in renal and cardiac diseases », *Arch. of int. med.*, août 1914, p. 236 ; « Clinical studies on the respiration. The acidosis of chronic nephritis », *Ibid.*, déc. 1915, p. 955 ; — RATHERY et BORDET, *Paris méd.*, 7 mai 1921.

5. MAYERS, *Practical chemical analysis of blood*, Saint-Louis, 1921, p. 71.

La formation de l'ammoniaque dans le rein est diminuée. Aussi n'y a-t-il pas, comme dans l'acéto-cétose du diabète, augmentation de l'ammoniurie, ni de l'ammoniémie. On peut même, au contraire, observer une diminution de l'élimination d'ammoniaque et du taux d'ammoniaque dans le sang; Hugounenq et Florence (1) ont noté l'absence d'ammoniémie avec un taux de 1^{er},48 d'urée sanguine dans une néphrite saturnine; Nash et Benedict, chez le chien néphrectomisé, ont trouvé une diminution de l'ammoniémie; Russel a fait la même constatation dans les néphrites avancées (2).

Le rein devient en même temps impropre à former une urine acide aux dépens d'un plasma presque neutre. Tandis que le rein normal concourt au maintien de la neutralité humorale en débarrassant le sang des valences en excès, et particulièrement prévient l'acidose en éliminant du phosphate monosodique (PO^4NaH^2), alors qu'il reçoit du sang du phosphate disodique ($\text{PO}^4\text{Na}^2\text{H}$), de sorte que l'autre moitié restante de la base sodique reforme la réserve alcaline, il cesse, dans les néphrites graves, d'éliminer ce phosphate monosodique. Il en résulte que le taux de l'acide phosphorique, normalement transformé en phosphate disodique dans le sang avec le sodium des carbonates, augmente. C'est ce qui a été observé par Marriott et Howland (3) et par M.-P. Weil et Guillaumin (4). Ces derniers auteurs ont trouvé dans le plasma de 0^{er},200 à 0^{er},576 de PO^4H^3 par litre, au lieu de 0^{er},150, chiffre normal.

On a rattaché à cette acidose de cause rénale un ensemble de symptômes urémiques, dont feraient partie notamment les troubles du rythme respiratoire, polypnée, dyspnée de Cheyne-Stokes, la céphalalgie, la fatigue, la somnolence, le délire, les convulsions, les vomissements, l'hypothermie, le coma. La mort même a été attribuée à l'acidose par Whitney et par Chace et Myers, qui ont trouvé la réserve alcaline abaissée à 12 (5).

C'est peut-être aller un peu loin dans l'interprétation pathogénique de l'urémie, mais il y a, sans nul doute, dans l'urémie, à tenir compte de cet élément acidotique.

On a cherché aussi à rapprocher le coma diabétique des troubles rénaux de l'acidose. Mais si l'on observe dans le coma diabétique des symptômes qui lui sont communs avec des troubles urémiques attribués à l'acidose, il n'en reste pas moins que l'acido-cétose diabétique

1. HUGOUNENQ et FLORENCE, « Contrib. chimique à l'étude de l'azotémie », *Journ. de méd. de Lyon*, 1921, p. 963.

2. RUSSEL, « Ammonia contents of the blood in nephritis », *Biochem. Journ.*, 1923, vol. 17, p. 72.

3. MARRIOTT et HOWLAND, *Arch. of int. Med.*, 1916, vol. 18, p. 708; 1918, vol. 22 p. 477.

4. Mathieu-Pierre WEIL et Ch.-O. GUILLAUMIN, « L'acidose des néphrites », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. de Paris*, 9 nov. 1923, p. 1539.

5. WHITNEY, « The acidosis in nephritis », *Arch. of int. med.*, déc. 1917, vol. 20, p. 931; — CHACE et MYERS, « Acidosis in nephritis », *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 6 mars 1920, vol. 74, p. 641.

relève d'un tout autre mécanisme et qu'il importe de séparer ces deux ordres d'accidents. Ce qui n'est pas contestable, c'est que les troubles de l'acidose rénale peuvent s'associer à l'acido-cétose diabétique et que celle-ci est aggravée par l'association d'un état défectueux du rein. P. Delore (1), qui a insisté sur ces rapprochements, note que la dyspnée de Kussmaul, qui caractérise l'acido-cétose, a été vue par Ebstein chez les brightiques et la dyspnée de Cheyne-Stokes, qu'on rencontre plutôt dans les néphrites, a été signalée dans le coma (2) diabétique par Ebstein, Marcel Labbé et Violle, Chauffard et H. Rendu; il remarque aussi que les convulsions épileptiformes, fréquentes dans l'urémie, peuvent survenir dans l'acido-cétose du diabète.

Mais les recherches faites sur le sang dans le coma diabétique ne montrent pas toujours une rétention d'urée. Si Froment, Sédailan et Chambon (3) notent 0^{gr},83 d'urée sanguine, Devic et Contamin 1^{gr},58, Savy et Mazel 2^{gr},34, si Pribram (4) a trouvé 0^{gr},205 d'azote adialysable au lieu de 0^{gr},018 chiffre normal, on peut voir un taux d'azotémie à peu près normal.

Chez les cardio-rénaux, l'acidose peut aussi s'observer et peut-être joue-t-elle un rôle dans certaines dyspnées de ces malades. Cette dyspnée acidotique devrait être distinguée, selon Straub et Meier et selon Lewis et Barcroft, de la dyspnée cardiaque (5); elle consisterait notamment dans un rythme de Cheyne-Stokes et une dyspnée à prédominance nocturne. Mais il semble bien que le type de Cheyne-Stokes soit indépendant de l'acidose.

On observe encore l'acidose dans les néphrites aiguës graves avec rétention d'urée. Elle a été particulièrement étudiée dans la néphrite mercurielle de l'intoxication par le sublimé. Les auteurs américains lui attribuent un rôle important dans cette affection et ont institué avec avantage pour la combattre un traitement complexe qui a pour objet, non seulement d'évacuer le mercure par des lavages de l'estomac et de l'intestin, mais d'alcaliniser les humeurs (6).

Dans un cas où la réserve alcaline descendit à 17 et où l'azotémie at-

1. P. DELORE, « Acidose rénale et acidose diabétique », *Journ. de méd. de Lyon*, 5 nov. et 5 déc. 1924, pp: 651 et 707.

2. EBSTEIN, « Cheyne-Stokes Atmen beim Coma diabeticum mit Kussmaul's grosses Atmen bei der Urämie », *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 1904, p. 589; — CHAUFFARD et H. RENDU, *Rev. de méd.*, 1912, p. 161.

3. FROMENT, SÉDAILLAN et CHAMBON, *Bull. de la Soc. médic. des hôpit. de Lyon*, 18 déc. 1923; — DEVIC et CONTAMIN, *Ibid.*; — SAVY et MAZEL, *Rev. de méd.*, oct. 1911, p. 770.

4. H. PRIBRAM, *Zeitschr. f. inn. Med.*, 1914.

5. STRAUB et MEIER, « Die Alkalireserve der Nierenkranken », *Biochem. Zeitschr.*, 1924, Bd 121; — LEWIS et BARCROFT, *Quarterly Journ. of med.*, janv. 1915.

6. ROSENBLOOM, « Acute bichloride of mercury poisoning treated by newer methods », *Amer. Journ. of medic. science*, mars 1919, vol. 157, p. 348; — H.-B. WEISS, « A method of treatment of mercuric chlorid poisoning », *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 2 juin 1917, vol. 68, p. 1618; « The principles of treatment in mercuric chlorid poisoning, with results of treatment », *Ibid.*, 28 sept. 1918,

teignit 5^{gr},60 aux approches de la mort. Cordier et P. Delore (1) ont pu prolonger la vie pendant presque deux mois par un traitement alcalin à fortes doses, principalement en injections intra-veineuses.

Dans le jeûne, où se rencontre quoique non constamment l'acétonémie, la réserve alcaline est peu diminuée : chez un chien soumis à la diète hydrique pendant dix jours, P. Delore n'a constaté qu'un abaissement de 49 à 42.

L'élimination de corps cétoniques a été notée au second jour par Benedict (2).

Dans les états de *dénutrition*, l'acidose peut apparaître, par exemple dans les cancers, qu'ils siègent ou non dans le tube digestif, dans l'obstruction intestinale, dans les sténoses du pylore, dans les crises gastriques du tabes, dans les vomissements gravidiques, dans l'anorexie mentale, dans les anémies par hémorragies graves, dans la cachexie basedowienne.

Dans les entérites infantiles, où la diarrhée produit une élimination exagérée de bases, Howland et Marriott (3) ont trouvé diminuée la tension de l'acide carbonique alvéolaire, et Schloss et Harrington ont vu la réserve alcaline basse et le pH urinaire au-dessous de 5,3.

Dans les *affections hépatiques*, l'acidose peut se trouver en dehors de l'acétonémie, d'après M.-P. Weil et Ch.-O. Guillaumin. On l'a vue dans les abcès, les cancers du foie, la lithiase biliaire infectée. On en peut rapprocher celle qui s'observe dans des affections aiguës de l'abdomen, appendicite, salpingite.

Au cours du traitement des épanchements par le chlorure de calcium, la réserve alcaline diminue.

Dans le *diabète* consomptif avec acidose, Rathery et Bordet (4) ont trouvé, pour l'acide carbonique alvéolaire, des valeurs comprises entre 4,7 et 3,7 en volume et des tensions de 33 à 26 en millimètres de mercure ; dans un cas, la veille de la mort, le taux était tombé à 2,4 ou 17 millimètres. Ils donnent les moyennes suivantes :

Acidose légère.....	32 à 38 mm. de Hg.
— moyenne.....	28 à 32
— grave.....	< 28

vol. 13, p. 595 ; « Mercury chlorid poisoning », *Arch. of int. med.*, 15 févr. 1924, vol. 33, p. 224 ; — L.-C. GATEWOOD et A.-F. BYFIELD, « A clinical report on acute cases of mercuric chlorid poisoning », *Ibid.*, 15 sept. 1923, vol. 32, p. 348.

1. V. CORDIER et P. DELORE, « Étude d'une néphrite azotémique mortelle, de sa réserve alcaline et de son coma avec respiration de Kussmaul », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 3 juill. 1925, p. 1165.

2. BENEDICT, *Carnegie Inst. of Washington publ.*, 1907, p. 438.

3. HOWLAND et MARRIOTT, *Amer. Journ. of dis. of children*, 1916, vol. 11, p. 309 ; — SCHLOSS et HARRINGTON, *Ibid.*, 1919, vol. 17, p. 85.

4. RATHERY et BORDET, « La tension de l'acide carbonique dans l'air alvéolaire comme méthode d'appréciation de l'acidose dans le diabète », *Paris médic.*, 7 mai 1921, p. 380.

	pH résiduel	CO ² alvéolaire
Sujets normaux.....	8,5	38 à 45 mm. de mercure
Diabète {	acidose moyenne.....	8 à 8,3 23 à 35 —
	— forte.....	7,7 20 —
	coma diabétique.....	7,3

(d'après MARRIOTT).

Il en est de même de la capacité en acide carbonique :

Sujets normaux.....	53 à 77 0/0 en volume	
Diabète {	acidose latente.....	40 à 53 —
	— modérée.....	30 à 40 —
	— forte.....	moins de 30 —

(d'après STILLMANN, Van SLYKE, CULLEN et FITZ) (1).

Le minimum compatible avec la guérison a été de 16 0/0.

Les modifications trouvées dans le bicarbonate du sang se sont montrées parallèles à celles de l'acide carbonique alvéolaire, de la concentration en ions H⁺ du sang et de l'acidité des urines, ce qui se comprend par le fait de la régulation. Mais, à l'approche du coma, le centre respiratoire ne répondant plus à la diminution de pH, l'acidose devient décompensée. En général, lorsque, à la pression de 40 millimètres de mercure, le plasma contient moins de 30 volumes d'acide carbonique, le coma est proche.

Le traitement par l'insuline relève la réserve alcaline dans l'acidose des diabétiques. P. Delore, après 29 injections d'insuline, l'a vue remonter de 39 à 69 dans un cas où, malgré la disparition de cette acidose, subsistaient encore des traces d'acétone dans l'urine. Dans un autre cas, où l'hyperglycémie persistait, de 4^{gr},60 à 4^{gr},400/00, après 40 injections, la réserve alcaline avait monté de 16 à 30; mais elle redescendit à 22 et le malade fut emporté par un coma mortel.

Si le plus souvent l'acidose dans le diabète est associée à la présence des corps cétoniques dans le sang et l'urine, on peut néanmoins observer parfois l'acétonémie sans acidose et l'acidose sans acétonémie.

Il n'est guère douteux, d'ailleurs, comme nous le verrons à propos de l'acétonémie, que les accidents du coma diabétique ne sont pas expliqués par la seule acétonémie.

Le traitement préventif et curatif de l'acidose sera exposé dans une autre partie de cet ouvrage, à propos de l'acido-cétose.

2. — Alcalose.

On a décrit sous le nom d'*alcalose* un état opposé à l'acidose et qui serait dû à l'excès de bicarbonates dans le sang.

1. STILLMANN, VAN SLYKE, CULLEN et FITZ, « The blood, urine, and alveolar air in diabetic acidosis », *Journ. of biolog. Chem.*, 1917, vol. 30, p. 405.

Healy a rapporté 7 cas de contractures tétaniques, dont 4 mortels, chez des femmes opérées de laparotomie et qui avaient reçu dans le rectum, par erreur, des doses excessives de bicarbonate de soude (solution à 72 grammes pour 500 au lieu de 10 grammes). L'administration de lactate de chaux et d'eau de chaux eut d'heureux effets sur les accidents. Tileston et Underhill (1) ont aussi vu survenir la *tétanie* chez une femme atteinte d'ictère infectieux avec néphrite et acidose, qui avait absorbé, tant par ingestion que par injection veineuse, 130 grammes de bicarbonate de soude en neuf jours : les accidents guérirent par le lactate de chaux. D'autres cas de tétanie ont encore été rapportés à la suite de fortes doses de bicarbonate de soude dans les vomissements gravidiques par Grant (2), dans la néphrite mercurielle avec urémie par Harrop (3).

De ces faits Goldman a rapproché ceux de tétanie consécutive à la polypnée prolongée dans des cas de cholécystite calculueuse à poussées subaiguës, d'intoxication alimentaire, de bronchite et laryngite, d'hystérie.

Sur cette donnée, on a proposé de provoquer une polypnée volontaire pour faire apparaître des phénomènes spasmodiques latents.

Enfin on a rattaché aussi à la même pathogénie la tétanie des troubles digestifs et spécialement des sténoses pyloriques.

Dans tous ces divers cas, on a invoqué un déséquilibre des acides et des bases.

La capacité du plasma en acide carbonique, normalement de 55 à 75 0/0 en volume, a été trouvée élevée chez les malades saturés de bicarbonate de soude : elle avait monté de 21 (valeur faible indiquant l'acidose) à 80 chez le malade de Tileston et Underhill ; de 19,5 à 87 chez celle de Grant ; elle fut trouvée de 80 chez celle de Harrop.

Dans les cas de polypnée, Goldman (4) a constaté que la tension de l'acide carbonique alvéolaire, normalement de 38 à 45 millimètres de mercure, était abaissée à 18 et 20, pour remonter à 32 et 35 après disparition de la polypnée.

1. TILESTON et UNDERHILL, « Tetany in the adult, with special reference to alkalosis and calcium metabolism », *The Amer. Journ. of the medic. Sc.*, mai 1923, vol. 165, p. 625.

2. S.-B. GRANT, « Tetany; a report of cases with acid-bases disturbance », *Arch. of int. med.*, 15 sept. 1922, vol. 30, p. 355.

3. Chez une malade pneumonique, qui avait reçu pendant trente-cinq jours 5^{gr},70 de bicarbonate de soude par jour, Binger, Hastings et Naill ont vu survenir la cyanose, la polypnée, l'anasarque et l'hydrothorax; le pH du sang était à 7,55 : après avoir cessé le bicarbonate et mis la malade dans une atmosphère à 40 0/0 d'oxygène, les accidents disparurent.

C.-A.-L. BINGER, A.-B. HASTINGS et J.-M. NAILL, « Edema associated with moderate bicarbonate administration during convalescence from pneumonia », *Arch. of int. med.*, 15 janv. 1923, vol. 31, p. 145.

4. A. GOLDMAN, « Clinical tetany by forced respiration », *Journ. of the Amer. medic. Assoc.*, 22 avril 1922, vol. 78, p. 1193.

Dans les sténoses pyloriques le bicarbonate du sang a été trouvé aux taux élevés de 90 grammes à 98^{gr}, 100 par Grant, 99 par Tileston et Underhill. Expérimentalement aussi, après ligature du pylore et lavages de l'estomac pour soustraire de l'acide chlorhydrique, Mac Cann a provoqué la tétanie et constaté l'augmentation du bicarbonate du sang.

Toutefois l'augmentation du bicarbonate du sang ne mesure peut-être pas toujours l'alcalose, si elle est compensée par une forte rétention d'acide carbonique qui maintient la réaction du sang au degré normal, et ce serait seulement l'excès des ions OH^- qui entraînerait l'alcalose.

La tétanie, d'ailleurs, qui se produit dans d'autres conditions cliniques, ne s'accompagne pas toujours d'alcalose et, sous ce rapport, la recherche de la réaction du sang donne des résultats de sens divers. Dans la tétanie des nourrissons, Howland et Marriott ont obtenu une capacité normale du sang en acide carbonique et un pH normal. Chez des chiens privés de parathyroïdes, Wilson, Stearns et Thurlow ont constaté que le pH, abaissé avant la tétanie, s'élevait quand elle était apparue. C'est une diminution de la capacité en acide carbonique, par conséquent l'acidose, que Togawla a trouvé dans des expériences du même genre. Par contre Hastings et Murray, Greenwald n'ont pas noté de modifications de la réserve alcaline et du pH. Dans les expériences antérieures de Morel, on trouve signalée, après l'extirpation des parathyroïdes, l'acidose caractérisée par l'excès d'azoturie, l'élimination d'acides lactique et diacétique, l'augmentation de l'ammoniémie.

Rappelons que d'autres théories pathogéniques de la tétanie invoquent une diminution du calcium du sang, ou seulement un déséquilibre entre les proportions des trois formes sous lesquelles ce corps se trouve dans le sang (ions libres, sels non dissociés, liaisons colloïdales), ou la diminution relative du calcium par rapport au sodium et au potassium antagonistes, Loeb ayant montré que l'excitabilité neuro-musculaire est proportionnelle au rapport $\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Ca} + \text{Mg}}$ du sang.

On a rapporté encore à une alcalose par excès d'ammoniaque les accidents de la fistule d'Eck chez le chien. Ces accidents ont été attribués aux carbamates, produits dans l'intestin par digestion des protéiques et qui cessent d'être transformés en urée par le foie ; mais O. Furth écarte cette interprétation et admet le rôle de l'ammoniaque et de l'alcalose ; du reste, F. Fischler a remarqué que, chez les chiens à fistule d'Eck, l'alimentation carnée ne parvient pas à rendre les urines acides.

Jarloev a signalé, en 1919, une tendance à l'alcalinisation du sang chez les *épiléptiques* avant les attaques. D'après Bigwood, (1) qui a con-

1. E.-J. BIGWOOD, « Perturbation de l'équilibre acide-base du sang dans l'épilepsie », Soc. belge de biol., 13 oct. 1923, C. R. de la Soc. de biol., t. 89, p. 839.

firmé ce fait, cette alcalose transitoire est due au défaut de la régulation neutralisante, sans modification de la réserve alcaline, et les attaques pourraient être diminuées par une acidose thérapeutique, provoquée au moyen du jeûne, du régime gras, de l'ingestion d'acide chlorhydrique, de chlorure de calcium, etc.

Dans l'*anesthésie* à l'éther ⁽¹⁾, Henderson et Haggard ont signalé l'alcalose par surventilation pulmonaire résultant d'une excitation du centre respiratoire; mais Van Slyke, Austin et Cullen ont constaté la diminution de la réserve alcaline et l'abaissement du pH dans le sang artériel. Des faits semblables ont été trouvés dans les anesthésies par le chloroforme et le protoxyde d'azote ⁽²⁾.

Ce sont aussi des faits analogues qu'on a notés dans la *pneumonie*: alcalose (Meakins), abaissement de la réserve alcaline et du pH (Barach, Means et Woodwell) ⁽³⁾.

Ces données contradictoires ne sont pas inexplicables. L'étude des *troubles circulatoires* en a suggéré à Dautrebande une interprétation.

Dans les troubles localisés de la circulation, on peut trouver, notamment dans les cardiopathies décompensées, de l'acidose du sang veineux, avec diminution de la tension de l'acide carbonique alvéolaire ⁽⁴⁾ et du pH ⁽⁵⁾, mais, par contre, il y a de l'alcalose du sang artériel, avec peu d'acide carbonique ⁽⁶⁾ et un pH augmenté ⁽⁷⁾. Ce décalage de la réserve alcaline dans les veines et les artères peut résulter d'une stase locale. *In vitro*, si à du sang normal centrifugé sous paraffine on retire du plasma et qu'on remplace le reste en présence d'une certaine pression d'acide carbonique, on constate que la réserve alcaline a diminué et que du chlore a passé dans les globules. Dans l'organisme vivant, l'extravasation d'eau et de sels, notamment de bicarbonate, qui résulte de la stase et qui peut atteindre 20 0/0 du liquide, produit une concentration de l'hémoglobine dans le sang, avec élévation de la pression locale d'acide carbonique, ce qui abaisse la réserve alcaline; du chlore passe alors dans les globules, ce qui enrichit le plasma en bicarbonate, et le centre respiratoire, en réponse à l'accumulation d'acide carbonique, produit une surventilation qui entraîne l'alcalose dans le sang artériel.

D'autre part, il peut y avoir des différences entre le sang des capillaires où se produit la stase et celui des gros vaisseaux où la réserve alcaline

1. HENDERSON et HAGGARD, *Journ. of biolog. Chem.*, 1918, vol. 33, p. 345.;— Van SLYKE, AUSTIN et CULLEN, *Ibid.*, 1922, vol. 53, p. 277.

2. MENTEN et CRILE, *Amer. Journ. of physiol.*, 1915, vol. 38, p. 225.

3. MEAKINS, *Arch. of int. Med.*, 1920, vol. 25, p. 1; *Edinb. med. Journ.*, oct. 1922.

— BARACH, MEANS et WOODWELL, *Journ. of biolog. Chem.*, 1922, vol. 50, p. 413;

4. BEDDARD et PEMBRAY, *Brit. med. Journ.*, 1908, vol. 2, p. 580;— PEABODY, *Arch. of int. med.*, 1914, vol. 14, p. 236.

5. NEWBURG, PALMER et HENDERSON, *Arch. of int. Med.*, 1913, vol. 12, p. 146.

6. HARROP, *Journ. of exper. Med.*, 1919, vol. 30, p. 241.

7. FRASER, ROSS et DREYER, *Quart. Journ. of med.*, 1922, vol. 15, p. 195.

line est diminuée à cause de l'extravasation de bicarbonate et de la résorption de liquide pauvre en alcali (1).

II

ÉQUILIBRE OSMOTIQUE DES HUMEURS

Le maintien de la tension osmotique dans les milieux vitaux est un autre exemple du rôle des matières minérales dans l'équilibre humoral.

Chez l'homme et les animaux supérieurs, la concentration osmotique des plasmas et des liquides extravasés oscille entre $\Delta = - 0^{\circ},56$ et $\Delta = - 0^{\circ},60$, et se maintient en équilibre, d'une façon remarquable, grâce surtout au chlorure de sodium.

D'ailleurs, si l'on représente par 100 le nombre de moles, c'est-à-dire de molécules intactes et d'ions libres dont est faite la concentration osmotique totale du sérum sanguin, on trouve les proportions suivantes :

Chlorure de sodium NaCl	56 0/0
Carbonate de soude CO^3Na^2	25 —
Matières organiques (glycose, urée).....	19 —

Le chlorure de sodium et le carbonate de soude, qui forment ainsi les 81 centièmes de la tension osmotique du sérum, sont dissociés respectivement dans la proportion de 84 et 69 0/0, de sorte que les ions Cl, Na et CO^2 , à eux seuls, concourent à cette pression osmotique pour une part de 72 centièmes.

1. MILROY, *Journ. of physiol.*, 1917, vol. 51, p. 259.

D'après les conditions qui paraissent provoquer les variations pathologiques de l'équilibre acido-basique, on a tenté de distinguer des acidoses gazeuses, par surabondance d'ions acides, et non gazeuses, par diminution des ions basiques, et de même des alcaloses gazeuses et non gazeuses.

Dautrebande a été établi, pour résumer les réponses de l'organisme à ces variations, le tableau suivant :

		Ventilat. pulm.	CO^2 alv.	Acid. urin.	NH^2 urin.	Réserve alcal.
$\text{H}^2\text{CO}^3 + \dots$	Acidose gazeuse.....	+	+	+	+	+
$\text{H}^2\text{CO}^3 - \dots$	Alcalose gazeuse.....	+	—	—	—	—
$\text{NaHCO}^3 + \dots$	Alcalose non gazeuse.	—	+	—	—	+
$\text{NaHCO}^3 - \dots$	Acidose non gazeuse..	+	—	+	+	—

A l'acidose gazeuse se rapportent celles des affections respiratoires où l'air respiré renferme trop d'acide carbonique; à l'acidose non gazeuse celles des néphrites, de l'exercice musculaire violent, de l'ingestion d'acides minéraux, du diabète et des cétooses en général. L'alcalose gazeuse résulte de la surventilation qui fait éliminer trop d'acide carbonique; l'alcalose non gazeuse, de l'introduction de bicarbonate.

On connaît mal la concentration osmotique du contenu cellulaire. On a fait des mesures cryoscopiques directes dans des purées de tissus, ce qui ne donne peut-être pas une grande sécurité. Indirectement, De-

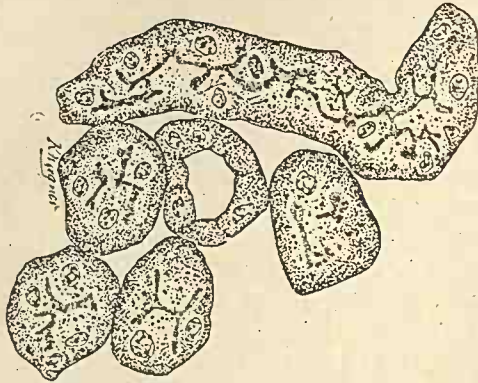


FIG. 33. — Rein de lapin après l'injection intra-veineuse d'une solution hypotonique de chlorure de sodium, suivie d'anurie. La lumière des tubes contournés a disparu; elle est remplacée par la ligne festonnée et étoilée que forme la bordure en brosse. L'épithélium est très haut et les cellules opposées s'accolent.

moor a étudié les changements de volume que subissent les organes, irrigués avec diverses solutions et placés dans un pléthysmographe. Il semble que les tissus normaux aient une concentration voisine de celle du sang, car la solution de chlorure de sodium à 9 0/00 ne produit pas de

modification de volume, tandis que les solutions plus concentrées rapetissent les organes et que les solutions moins concentrées les gonflent. De pareils changements se voient aussi dans les cellules à l'examen histologique des organes fixés aussitôt après avoir subi l'action de solutions diversement concentrées (1).

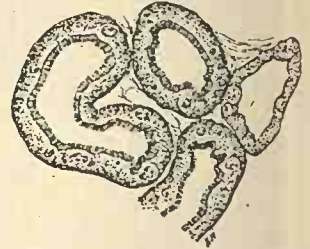


FIG. 34. — Rein de lapin après l'injection intra-veineuse d'une solution hypertonique de chlorure de sodium, suivie de diurèse. Les tubes contournés sont largement béants. L'épithélium est aplati; sa bordure en brosse est très nettement striée.

De même encore l'étude de l'hémolyse montre les modifications de volume de ces éléments sous l'influence des variations de concentration du milieu (2).

Il est certain, aussi, que le contenu cellulaire modifie sa composition

1. J'ai étudié ces lésions cellulaires, dues à la *tonolyse, in vivo*, en injectant expérimentalement dans les veines de grandes quantités de solutions hypertoniques et hypotoniques; je les ai constatées notamment dans le rein, l'intestin, le cerveau (Ch. ACHARD et G. PAISSEAU, « Tonolyse cellulaire par injections massives de solutions diversement concentrées », *Arch. de méd. expériment.*, juill. 1905, p. 423), — RENAULD (« Sensibilité du cerveau aux pressions osmotiques », *Arch. internat. de physiol.*, 1908, p. 230) les a décrites aussi dans le cerveau.

2. R. PRIGGE (*Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, avril 1922, Bd 139), injectant à des pneumoniques du chlorure de sodium en solution concentrée (20 à 38 grammes en solution à 20 0/0) dans les veines, a noté une diminution du poids spécifique des globules rouges qu'il attribue à ce qu'ils ont perdu de l'eau.

quand le milieu change : L.-J. Henderson a montré que les globules de sang défibriné, lorsqu'on traite ce sang par l'acide carbonique, perdent du chlore et de l'eau et que le liquide devient plus alcalin.

Dans le muscle soumis à l'action d'un liquide hypertonique, Demoor et Philippson (1) ont vu qu'il faut un très petit nombre d'excitations à la seconde pour provoquer le tétanos et qu'ensuite le relâchement se fait avec une grande lenteur. Des phénomènes inverses s'observent avec les liquides hypotoniques. Le muscle au repos se raccourcit quand il est irrigué avec une solution hypertonique et s'allonge quand il est irrigué avec une solution hypotonique.

La concentration saline des humeurs — nous y reviendrons à propos du chlorure de sodium — présente de grandes différences dans la série animale. Elle atteint celle de l'eau de mer ($\Delta = -2^{\circ},20$ à $2^{\circ},30$) chez les invertébrés marins. Chez les poissons téléostéens, elle est comprise entre $\Delta = -1^{\circ},04$ et $-0^{\circ},74$. Chez les mammifères marins, elle dépasse de peu celle des mammifères terrestres : $\Delta = -0^{\circ},70$ à $-0^{\circ},65$. Chez les vertébrés d'eau douce elle peut descendre à $-0^{\circ},50$.

On peut remarquer que, dans l'état de maladie, des changements de concentration assez notables paraissent fort bien tolérés par les cellules. Ainsi, dans divers travaux concernant le liquide céphalo-rachidien, on relève les chiffres suivants :

Achard, Loeper et Laubry.	$\Delta = -0^{\circ},68$
Widal et Froin.....	$\Delta = -0^{\circ},66, -0^{\circ},70, -0^{\circ},73$
Javal et Bovet.....	$\Delta = -0^{\circ},77$
Widal et Abrami.....	$\Delta = -0^{\circ},83$

Il peut arriver que l'excès de concentration soit dû à l'urée en cas de forte rétention de ce corps. On a dit que cet excès d'urée était bien toléré parce que cette substance, qui n'a pas de seuil de passage, pénètre aisément dans les cellules et n'exerce pas à leur égard de pression osmotique. Toutefois elle n'est pas dépourvue d'action nuisible, du moins à très forte dose et peut dans ces conditions extra-physiologiques produire des effets de toxolyse (2). De plus, injectée dans les séreuses, elle y provoque des phénomènes d'échanges qui sont tout différents, suivant qu'il s'agit d'une solution hypotonique ou hypertonique, comme je l'ai vu avec L. Gaillard.

1. DEMOOR et PHILIPPSON, *Acad. roy. de méd. de Belgique*, 31 oct. 1908.

2. CH. ACHARD, « Action de l'urée et de quelques autres corps azotés sur les globules rouges », *C. R. de la Soc. de Biol.*, 19 mai 1923, t. 88, p. 1279; — CH. ACHARD et J. MOUZON, « Action hémotoxolytique de l'urée », *Ibid.*, 9 juin 1923, t. 89, p. 69.

ÉQUILIBRE COLLOÏDAL DES HUMEURS

Les substances minérales jouent un grand rôle dans l'état des colloïdes de l'organisme.

D'une façon générale les colloïdes peuvent être à deux états : celui de précipité et celui de caillot ou gel.

A l'état de précipité ils forment des particules constituées par des associations de molécules, dispersées dans le solvant, qui est, chez les êtres organisés, de l'eau mélangée d'électrolytes dissous. Ces électrolytes sont en partie ionisés. Les ions d'un même signe sont étroitement associés par adsorption au noyau granulaire des particules et forment avec elles des micelles. Les ions du signe contraire sont disposés concentriquement à quelque distance de ces micelles, empêchant les particules de se toucher. La répartition des particules est assurée dans le milieu par les mouvements browniens qui les animent. L'ensemble du système est électriquement neutre ; mais dans un champ électrique, les ions se déplacent et ceux qui sont fixés aux particules les entraînent avec eux.

Tout changement de concentration de l'électrolyte dans le liquide intermicellaire entraîne un changement de densité de la double couche d'ions micellaires. L'introduction d'un autre électrolyte dans le liquide intermicellaire entraîne sa fixation partielle sur les particules, par adsorption.

Ainsi la stabilité du colloïde dépend des électrolytes. Au-dessous d'une certaine concentration, l'électrolyte ne peut assurer cette stabilité en empêchant le contact des particules et alors se produit la coagulation du colloïde par condensation des granules et fusion des micelles ; de même agit l'introduction d'un électrolyte étranger précipitant l'électrolyte stabilisateur.

Les gels sont constitués par un colloïde spongieux formé de particules accolées dans les mailles desquelles est un liquide intermicellaire. En lavant le gel, on peut entraîner peu à peu l'électrolyte, ou fixer un électrolyte, de sorte que le gel peut revenir à l'état de sol.

Ce que nous venons d'exposer se rapporte aux colloïdes les plus simples, dits colloïdes de suspension. Il en est d'autres plus complexes.

Beaucoup de colloïdes de l'organisme sont des colloïdes d'émulsion.

Dans une émulsion d'albumine on trouve des molécules complètes, des ions positifs, des ions négatifs et des ions neutres. L'état varie nécessairement suivant les électrolytes : chlorure de sodium, phos-

phates, etc. En milieu alcalin les albumines prennent une charge négative et en milieu acide une charge positive.

Il y a des relations, établies par W. Pauli, entre la conductibilité électrique des colloïdes, leur viscosité, leur pouvoir rotatoire, leur précipitabilité par l'alcool, en présence de quantités déterminées d'électrolytes.

Les globulines précipitent quand on dialyse du sérum, et se redis-

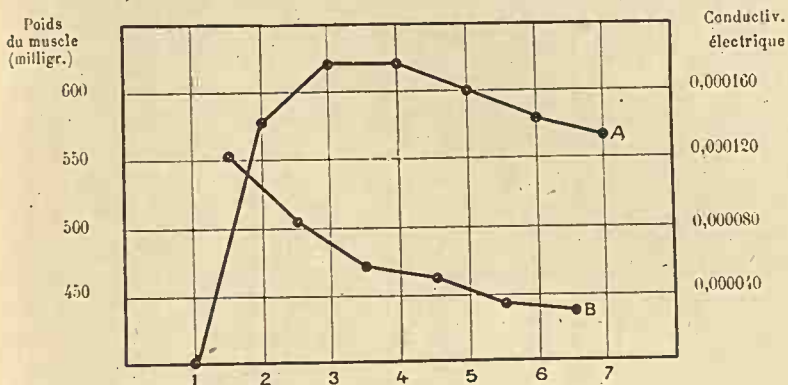


FIG. 35. — Imbibition aqueuse d'un muscle de grenouille plongé dans l'eau distillée (II. LAUGIER et H. BÉNARD).

A, courbe du poids du muscle (en milligrammes) en fonction du temps (en heures).
B, courbe de l'élimination des électrolytes mesurés par la conductivité électrique.

solvent si l'on ajoute du chlorure de sodium. Les albumines précipitent par le sulfate d'ammoniaque et se redissolvent par dialyse. Mais la possibilité de ce changement d'état disparaît quand l'action a été trop forte et la modification de la molécule est alors définitive : c'est ce qui a lieu pour la coagulation de l'albumine par la chaleur, de la caséine par la présure, du fibrinogène par le ferment de la fibrine.

Nous avons vu, à propos des échanges hydriques, que l'imbibition des colloïdes varie suivant la nature et la concentration des électrolytes présents dans le solvant et principalement suivant l'équilibre acido-basique. Le muscle plongé dans l'eau distillée (fig. 35) se gonfle, devient acide et perd des électrolytes et des corps protéiques ; dans une solution hypertonique, il diminue de volume d'abord, puis se gonfle. J. Loeb a montré que c'est dans l'état iso-électrique, où il y a équilibre entre les ions H^+ et OH^- , qu'une masse de gélatine occupe son volume minimum. Au moment de la rupture d'équilibre, dans une solution d'albumine, Sørensen a constaté un changement des propriétés physiques : point cryoscopique, tension superficielle, coagulabilité, floculation. On ne peut, comme l'a établi Henderson, modifier un des ions du sang, H^+ ,

OH⁻ ou Cl⁻, sans provoquer entre les autres de nouvelles liaisons (1).
 Ces données ont été appliquées aux phénomènes d'imbibition cellulaire qui jouent un rôle fondamental dans les échanges nutritifs. Pierre

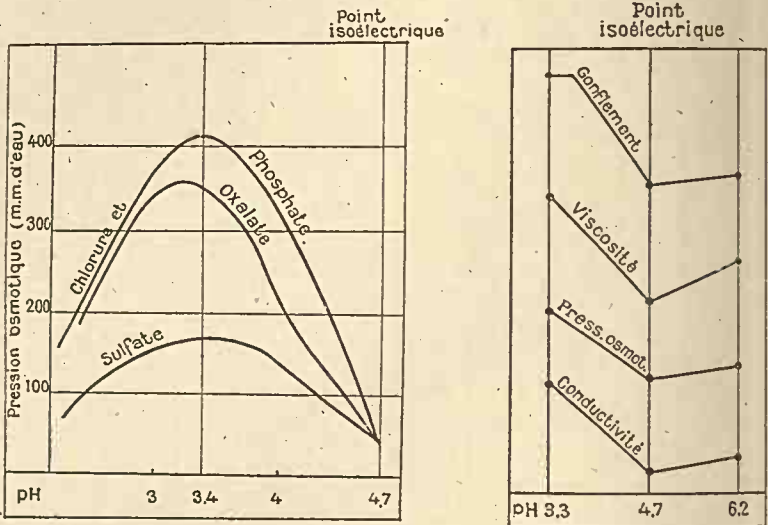


FIG. 36. — Pression osmotique d'une solution à 1 0/0 de gélatine iso-électrique portée à des pII décroissants par addition d'acide et soumise à la dialyse contre de l'eau de même pH. L'équilibre ne se maintient pas, en vertu de l'équilibre de Donnan. Toutes minima au point isoélectrique (pII = 4,7), les courbes de pression osmotique ont un maximum vers pII = 3,4, puis décroissent.

Le maximum est au même niveau pour le chlorure et le phosphate de gélatine, dont l'anion (Cl ou PO⁴H²) est univalent. Il est beaucoup plus bas pour le sulfate dont l'anion est bivalent. Il est intermédiaire pour l'oxalate dont l'acide se dissocie de plus en plus à l'état d'acide bibasique, à mesure que croît le pII, et devient univalent au voisinage du maximum, mais avec une certaine proportion d'anions bivalents (J. LOEB).

FIG. 37. — Diverses propriétés d'un gélatino-bromure. Leur minimum est au point iso-électrique (pII = 4,7) (J. LOEB).

Girard, notamment, a expliqué par la différence des charges électriques ces phénomènes d'imbibition.

Les protéines ne sont pas, comme on l'a cru d'abord, indifférentes dans les échanges osmotiques. Starling a constaté ce fait avec le sérum et attribué aux protéines une pression osmotique. En réalité il ne s'agit pas d'une véritable pression osmotique exercée par les micelles comme celle qu'exercent les molécules et les ions des vraies solutions. C'est

1. J. LOEB, *Arch. f. die ges. Physiol.*, Bd 49, 71, 75 ; — H. LAUGIER et H. BÉNARD, *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, juill. 1911 ; — E. BIANCANI, *L'imbibition cellulaire et le régime de l'eau dans la cellule*, Thèse de Paris, 1924.

un équilibre de Donnan⁽¹⁾ qui s'établit, comme nous l'avons exposé à l'occasion des échanges hydriques (voir p. 114).

Nous avons étudié précédemment l'application de ces phénomènes à la théorie pathogénique de l'œdème. Mais nous devons retenir que la nature et la « pression osmotique » des protéines exerce une action sur les échanges d'électrolytes, comme la nature et la concentration des électrolytes modifie l'état des colloïdes. La pression osmotique des protéines diminue quand la concentration saline augmente : nous y reviendrons à propos du rôle du chlorure de sodium dans l'œdème.

Ce ne sont pas seulement les colloïdes protéiques qui sont modifiés par les électrolytes : il en est de même des lipoïdes, et l'action précipitante des sels sur les sols de lécithine est la même, comme l'ont montré Höber et Pages, que sur les sols d'albumine.

Dans l'action des ferments sur les colloïdes, les granules colloïdaux interviennent non par leur masse, mais par leur surface ; à cet égard, les électrolytes concentrés autour des granules jouent un rôle essentiel.

De plus, les substances minérales agissent sur les diastases grâce à la fixation de faibles proportions d'éléments minéraux sur les albumines qui leur servent de support. C'est ce qui ressort des intéressantes recherches de G. Bertrand et Mallèvre : la pectine, inactive lorsqu'elle est débarrassée du calcium, redevient active quand on le lui restitue. La laccase de l'arbre à laque, riche en manganèse, est active ; celle de la luzerne, dépourvue de manganèse, n'est que peu active, mais devient oxydante si on l'additionne de manganèse. L'amylase pancréatique et intestinale, privée de sels par dialyse, est inactive sur l'amidon et le glycogène, et la présence d'ions Cl ou Br est indispensable pour qu'elle retrouve son activité. La sucrase intestinale et la maltase pancréatique, inactivées par dialyse, récupèrent aussi par l'addition de chlorures une partie de leur pouvoir hydrolysant⁽²⁾.

Ainsi de petites modifications du milieu peuvent produire de grandes modifications non seulement dans l'aspect physique, mais aussi dans l'activité chimique des colloïdes.

L'action physico-chimique des sels sur les colloïdes explique sans doute leur action physiologique. A des doses supérieures à leur concentration normale, ils coagulent les colloïdes, mais déjà ils les modifient à des doses moins fortes et, en ce qui concerne la lécithine, ses solutions colloïdales sont coagulées par des concentrations salines voisines de celles des humeurs.

Le pouvoir précipitant des sels sur les solutions albumineuses décroît

1. DONNAN, « Theorie der Membrangleichgewichte und Membranpotentiale bei Vorhandensein von nicht dialysierenden Elektrolyten », *Zeits. f. Elektrochem.*, 1911, Bd 17, p. 572.

2. H. BIERRY, *Recherches sur les diastases qui concourent à la digestion des hydrates de carbone*, Thèse de Paris, 1911 ; « Amylase pancréatique et ion Cl », *C. R. de la Soc. de biol.*, 25 nov. 1922, t. 87, p. 1111.

pour les divers anions dans l'ordre suivant : SO^4 , Cl, AzO^3 , Br, I, et pour les cations : Li, Na, K, AzH^4 .

L'action coagulante des antiseptiques est expliquée par celle de l'un de leurs ions libres, et d'autant plus forte qu'ils sont plus fortement dissociés.

La conservation des fonctions cellulaires est assurée bien plus par un mélange de différents sels en proportion convenable que par un seul sel. S'il est vrai que le muscle de grenouille qui a perdu sa contractilité dans une solution isotonique de sucre, non électrolyte, la retrouve quand on le plonge dans une solution isotonique de chlorure de sodium, électrolyte, ce qui avait fait dire à R. Höber que le rôle de l'ion Na est de garantir la contractilité, il n'en est pas moins vrai que, comme l'a montré Sydney Ringer, ce muscle présente bientôt dans cette solution de chlorure de sodium des trémulations anormales qu'on évite en ajoutant à la solution un peu de sels de potassium et de calcium. C'est là le principe des *solutions conservatrices*, employées pour conserver les propriétés des tissus, pour pratiquer les perfusions expérimentales et aussi utilisées en thérapeutique sous forme de *sérums artificiels*.

Voici la composition des principaux liquides de perfusion :

	Locke	Ringer	Howel	Gothlin	Edot-Fl/g
Eau distillée	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
NaCl	6	6	7	6,50	6
CaCl ²	0,10	0,26	0,26	0,065	0,10
KCl	0,30	0,40	0,30	0,10	0,30
NaH. CO ³	1,50	0,03	0,20	1	1,50
SO ⁴ Mg				0	0,30
PO ⁴ H. Na ² O				0,008	0,50
SO ⁴ H. Na ²				0,009	
Glycose					} facultatifs
Oxygène à saturation ..					

Ce qui paraît surtout utile dans ces mélanges, c'est la plurivalence, c'est-à-dire la charge électrique multiple du métal, suivant J. Loeb. Pour combattre l'action nuisible de la solution pure de chlorure de sodium, les doses nécessaires de métaux bivalents sont plus fortes que celles des métaux trivalents.

Osborne et Mendel, Mac Collum et Davis ont établi des rations minérales qui permettent de satisfaire aux besoins de la nutrition pendant un temps prolongé :

Chlorure de sodium	NaCl	0,173
Sulfate de magnésie anhydre..	MgSO ⁴	0,266
Phosphate de soude	PO ⁴ NaH ² + H ² O ..	0,347
Phosphate de potasse	PO ⁴ K ² H	0,954
Phosphate de chaux	(PO ⁴) ² CaH ⁴ + H ² O ..	0,540
Lactate de chaux à 5 H ² O		1,300
Lactate de fer		0,118

(MAC COLLUM et DAVIS.)

La croissance, chez le rat, est possible avec des traces de chlore, mais elle est arrêtée par le manque de phosphore ou de calcium (à l'état minéral).

Les *eaux minérales*, dont la thérapeutique fait un large usage, renferment des mélanges salins extrêmement variés. On les a quelquefois qualifiées de « lymphes minérales ». Il en est qui, sans avoir d'action physiologique particulièrement marquée ni contenir d'élément particulièrement actif, renferment plusieurs sels associés dont le mélange a peut-être une action favorable.

	Chlorure de sodium	Bicarbonate de soude	Sulfate de chaux	Sulfate de magnésium	Sulfate de soude	Chlorure de magnésium	Bicarbonate de chaux
Uriage.....	6	0,5	3	3	3		
Châtel-Guyon.	1,6	1,2				1,6	
Brides.....	1,83		1,7	0,53	1,16		0,45
Saint-Gervais.	1,75		0,75		1,75		
Carlsbad.....	1	1,3			2,4		
Marienbad....	1,7	1,7			5		
Franzensbad .	1	1			3		

DEUXIÈME DIVISION

CHLORURE DE SODIUM

CHAPITRE PREMIER

PHYSIOLOGIE

I

LE SEL DANS LE MONDE EXTÉRIEUR

Le chlorure de sodium ⁽¹⁾ est une substance très répandue dans la nature et indispensable à la vie. Ses noms populaires de *sel marin* et *sel de cuisine* indiquent bien son origine et ses usages pour l'homme.

La masse liquide des océans, qui couvre la majeure partie de la surface du globe, en renferme l'importante proportion de 25 à 27 0/00, dépassant de loin toutes les autres substances salines, car le chlorure de magnésium, qui vient au second rang, ne s'y trouve qu'au taux de 3,5 environ ⁽²⁾. Sur la terre ferme, les gisements parfois considérables de sel gemme et les sources salées dans lesquelles il se rencontre paraissent avoir le plus souvent une origine marine.

1. J'ai traité dans son ensemble la question des échanges chlorurés dans deux monographies : Ch. ACHARD, *Le rôle du sel en pathologie*, et *Le rôle du sel en thérapeutique*, L'Œuvre médico-chirurgicale, Paris, Masson et C^{ie}, nov.-déc. 1904 ; — Voir aussi : Ch. ACHARD et A. LEBLANC, « Les grands syndromes d'insuffisance rénale », *Encyclop. franç. d'urologie*, t. VI, 1923.

2. *Composition minérale de l'eau de mer (Méditerranée)* :

Chlorure de sodium.....	29,4	0/0
— de magnésium	3,2	—
Sulfate de magnésium	2,5	—
— de calcium.....	1,4	—
Chlorure de potassium.....	0,5	—
Bromure de potassium.....	0,5	—
Carbonate de calcium	0,1	—

Les végétaux en renferment beaucoup moins que les animaux : pour 1 gramme de chlore des tissus animaux, on n'en trouve que 0^{gr},26 dans les tissus végétaux, et pour 1 gramme de sodium des premiers, 0^{gr},28 dans les seconds. Les végétaux, par contre, sont plus riches en chlorure de potassium qu'en chlorure de sodium.

Les humeurs des animaux en contiennent une forte proportion (1), et cette richesse saline a suggéré à Bunge l'hypothèse de l'origine marine de la vie, développée plus tard par R. Quinton (2).

Chez les animaux inférieurs, le milieu vital renferme plus de chlorure de sodium que chez les animaux supérieurs : peu différent de l'eau de mer chez les invertébrés marins, il contient moins de sel chez les invertébrés non marins : 12 0/00 chez l'écrevisse, 5,8 chez les insectes. Il en est de même chez les vertébrés : 22 à 16 chez les poissons sélaciens (marins), 16 à 6 chez les poissons téléostéens (marins et non marins), 7,5 à 6 chez les oiseaux et mammifères. Parmi ces derniers, chez les mammifères terrestres, on en trouve en moyenne 6,8, et chez un mammifère marin, le dauphin, 8,5.

Les animaux inférieurs, en général, ne maintiennent pas leur chloruration à un taux fixe, tandis que les animaux supérieurs la maintiennent presque invariable. Certains animaux marins, plongés dans l'eau douce, meurent rapidement, parce qu'ils ne peuvent empêcher la déperdition saline. D'autres, comme l'épinoche, s'adaptent assez bien pendant un certain temps à des changements salins d'une certaine importance. L'écrevisse, qui vit dans l'eau douce, conserve une concentration saline deux fois plus forte que l'homme. On pourrait donc diviser les animaux, comme le font Höber et Quinton, en deux groupes, suivant qu'ils maintiennent ou non leur chloruration humorale constante, comme on distingue ceux dont la température est constante ou variable.

Ces données font pressentir l'existence chez les animaux supérieurs d'un mécanisme régulateur de la composition saline des milieux vitaux.

II

LE SEL DANS L'ORGANISME ANIMAL

A. — Répartition du chlorure de sodium dans l'organisme.

La plus grande partie du chlorure de sodium se trouve, dans l'organisme animal, à l'état libre et dissous dans le plasma et les liquides in-

1. La présence de sels chlorurés et phosphatés de sodium, de potassium et de calcium dans le sang a été signalée en 1807 par Berzélius et Marcet.

2. R. QUINTON, *L'eau de mer milieu organique*, Paris, 1904.

terstitiels ; il dialyse, en effet, complètement. Étant donné son taux de dilution dans ces liquides, on admet qu'il subit, pour la majeure partie de ses molécules (85 0/0), une dissociation ionique et qu'il se trouve à l'état d'ions Cl et d'ions Na. Peut-être néanmoins contracte-t-il des liaisons plus ou moins lâches avec d'autres substances, telles que les albumines. On sait que, si l'on soumet un sérum à la dialyse dans l'eau pure, on constate, après que les sels ont diffusé dans cette eau, que l'albumine est devenue incoagulable ; mais elle redevient coagulable si l'on restitue le chlorure de sodium. De même, si la dialyse est faite dans l'eau salée isotonique au lieu d'eau pure, l'albumine reste coagulable.

La quantité totale de chlorure de sodium que renferme l'organisme est assez difficile à déterminer, parce qu'elle dépend d'éléments variables et notamment de la quantité d'eau flottante, qui est toujours chlorurée.

Chez l'adulte, d'après Beauñis, il y a dans tout le corps environ 200 grammes de chlorure de sodium, une quantité moindre de chlorure de potassium et des proportions très faibles de chlorures d'ammonium et de calcium. Magnus-Levy évalue cette quantité totale entre 97 et 133 grammes de chlore ou 160 à 220 grammes de chlorure de sodium. Chez le nouveau-né la proportion de chlorure de sodium serait plus élevée que chez l'adulte (1) : d'après Bunge, Nencki et Simanowski, il y aurait à cet âge 5^{sr},64 de chlore ou 9^{sr},30 de chlorure de sodium chez un enfant de 3 kilogrammes, soit une proportion de 0^{sr},188 de chlore ou 0^{sr},310 de chlorure de sodium pour 100 grammes de poids du corps.

Comme l'eau qui le dissout, et comme beaucoup d'autres corps, le chlorure de sodium, dans l'organisme, est réparti entre trois grands départements :

- 1° Le *sel de constitution*, incorporé à la substance des tissus ;
- 2° Le *sel de circulation*, dissous dans les milieux vasculaires ;
- 3° Le *sel de réserve*, dissous dans les milieux lacunaires par l'eau de réserve ou eau flottante.

D'une manière générale, le chlorure de sodium domine dans les humeurs, et le chlorure de potassium dans les éléments anatomiques, notamment les hématies, les muscles, le tissu nerveux (2). Dans les plas-

1. L. HUGONENQ (« La statique minérale du fœtus humain pendant les cinq derniers mois de la grossesse », *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, 1900, p. 509) a trouvé chez un fœtus humain à terme, pesant 2^{kg},700 :

4 ^{sr} ,26	de chlore	0/0	de cendres ;
4 ^{sr} ,10	—		pour l'organisme entier ;
1 ^{sr} ,51	—		par kilogramme.

Chez le nouveau-né, Söldner a trouvé 7^{sr},6 de NaCl/0 de cendres (W. CAMEREN, « Die chemische Zusammensetzung des Neugeborenen », *Zeitschr. f. Biol.*, 1900, p. 173).

2. 0^{sr},006 de Cl correspondent à 0^{sr},010 de NaCl ; autrement dit, Cl se trouve incorporé à NaCl dans la proportion de 3 pour 5, et à KCl, dans celle de 3 pour 7.

mas circulants ou extravasés, dont l'ensemble forme le milieu vital, le chlorure de sodium se trouve en poids au taux à peu près uniforme de 5 à 6 grammes 0/00 ; si l'on évalue numériquement les molécules dissoutes dans ces plasmas, il y figure pour l'énorme proportion des deux tiers.

Comme l'ont montré Ch. Richet et J.-P. Langlois (1), il est particulièrement difficile de déterminer la teneur d'un tissu en chlore, en raison du sang et de la lymphe interstitielle qu'il renferme. Si l'on sacrifie l'animal par saignée, une partie considérable du chlorure des tissus passe dans la circulation, surtout à la fin de la saignée, tant se font d'une manière active les échanges entre les tissus et le sang. Les muscles perdent de cette manière de 20 à 30 0/0 de leur chlore (2).

Richesse moyenne des tissus en chlore, d'après Ch. RICHET et J.-P. LANGLOIS.

		Chlore 0/00
<i>Cerveau</i>	Mouton égorgé	1 ^{sr} ,96
	Chien, non hémorragié	2 ,12
	— hémorragié	1 ,51
	Homme.....	2 ,27
	—	1 ,68
<i>Foie.</i>	Lapin	1 ,97
	Chien, non hémorragié	1 ,98
<i>Rein.</i>	— hémorragié	1 ,33
	Chien, non hémorragié	2 ,71
	— hémorragié	2 ,53
<i>Muscles.</i>	Chien, non hémorragié	1 ,55
	— hémorragié	0 ,86

Dans le sang, la teneur en chlorure de sodium varie nécessairement suivant que l'on considère le sang complet et le plasma ou le sérum, puisque les globules ne renferment guère que du chlorure de potassium. Dans le plasma il y aurait, d'après Beaunis, 5^{sr},54 de chlorure de sodium 0/00, 0^{sr},35 de chlorure de potassium et environ 0^{sr},05 à 0^{sr},20 de chlorure de calcium ; le sang complet renfermerait 0/00, 2^{sr},70 de chlorure de sodium et 2^{sr},05 de chlorure de potassium, les globules contenant 3^{sr},67 de chlorure de potassium.

Ambard a constaté chez un même sujet, à différentes heures de la journée, des variations du taux chloruré du sang, c'est-à-dire de la chlorémie, indépendantes de l'alimentation : par exemple de 5^{sr},68 à 6^{sr},31, soit un écart de 0^{sr},64 (3). D'autre part, le taux de chlorure de sodium du sang varie aussi suivant les individus.

1. J.-P. LANGLOIS et Ch. RICHET, « De la proportion des chlorures dans les tissus de l'organisme », *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, sept. 1900, p. 142.

2. Sur le cadavre d'un homme mort subitement de suffocation provoquée par un rétrécissement syphilitique du larynx, nous avons trouvé, avec Loeper, dans le muscle psoas, 0^{sr},59 de NaCl 0/00.

3. Il y aurait lieu de chercher s'il y a un rapport entre ces variations et celles de l'eau du sang, car on sait que bien des circonstances, chez le sujet normal, peuvent modifier passagèrement la masse liquide du sang.

La *lymphe* des conduits est relativement plus riche en chlorure de sodium que le sang par suite de l'absence de globules rouges, mais le sérum de la lymphe ne diffère pas beaucoup de celui du sang.

Le *liquide céphalo-rachidien* en contient beaucoup, près d'un gramme de plus que le sérum : c'est qu'il ne renferme presque pas d'albumine et représente, suivant l'expression de Mestrezat, un dialysat équilibré, comparable au liquide qu'on obtient dans des sacs de collodion introduits dans le péritoine du cobaye. Ainsi l'épithélium de revêtement des plexus choroïdes, à travers lequel se fait la transsudation, n'apparaît pas comme capable de concentration, ni, par conséquent, comme un épithélium glandulaire.

Les milieux de l'oreille interne (*endolympe* et *exolympe*), les milieux liquides de l'œil (*humeur aqueuse*, *corps vitré*) paraissent très comparables sous ce rapport au liquide céphalo-rachidien.

Tous ces liquides forment ce que j'ai proposé d'appeler les *sérosités de remplissage* ou de *soutien*.

Les *sérosités de glissement*, plus riches en albumine, peuvent être étudiées dans les cas de transsudats non inflammatoires. Le chlorure de sodium y est généralement plus élevé que dans le sérum, car il faut tenir compte de la masse plus grande de solvant qu'ils renferment; mais le sel est en proportion moindre que dans les sérosités précédentes.

Teneur des principales humeurs en chlorure de sodium.

		<i>Sang.</i>		
				o/oo
BEAUNIS	}	Sang complet .	2,70 NaCl et	2,05 KCl
		Plasma	5,54 —	0,35 —
		Globules	5,54 —	3,67 —
BOTAZZI	}	Sang complet .	4,85 —	ou 2,91 Cl
		Sérum	6,80 —	4,08 —
LANGLOIS et RICHET	}	Sang complet .	5,37 —	4,08 —
		Sérum	6,82 —	4,09 —
JACOBSEN et PALSBERG (1)	}	Plasma	5,93 à 6,69 NaCl	

Lympe.

DAENHARDT et HENSEN	}	Lympe com- plète	7,43 NaCl
		Sérum	6,15 —
MUNK et ROSENSTEIN (2)	}	—	5,80 —

1. A. JACOBSEN et M. PALSBERG, « Sur la teneur du sang en chlorures chez les individus normaux », Réun. danoise de biol., 1^{er} avril 1921, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1921, p. 640.

2. DAENHARDT et HENSEN, « Zur Lympe », *Virchow's Arch.*, 1866; — J. MUNK et A. ROSENSTEIN, *Ibid.*, 1891, Bd 123, pp. 291 et 484.

Liquide céphalo-rachidien.

ACHARD, LOEPER et LAUBRY.....	5,25 à 6,75	0/00 NaCl
WIDAL et SICARD.....	5,40 à 7,20	—
NOBÉCOURT et R. VOISIN.....	7,34 à 7,45	—
MESTREZAT.....	7,32 à 7,40	—
CESTAN, RISER et LABORDE (1).....	7,30	—

Humeur aqueuse.

A. CAHN. Bœuf.....	7,77	0/00 NaCl
MESTREZAT et MAGITOT (2). Homme.	7,37	—

Corps vitré.

A. CAHN. Bœuf.....	7,64	—
F. BILLON (3). Lapin.....	5,30 à 8,40	—

Liquide ventriculaire.

CESTAN, RISER et LABORDE.....	7,30	
-------------------------------	------	--

On ne peut connaître le taux de chlorure de sodium dans les liquides qui imbibent les tissus, tels que la substance fondamentale du tissu conjonctif, celle du cartilage, ou la lymphe interstitielle qui se trouve entre les cellules. Mais on peut démontrer que ces liquides renferment du chlorure de sodium : c'est ce que j'ai mis en évidence avec Aynaud (4) par le procédé de l'imprégnation au nitrate d'argent et par la déchloruration des tissus au moyen de solutions isotoniques non chlorurées.

B. — Dosage du chlore dans les humeurs et les tissus.

1. — SÉRUM, PLASMA, SANG, SÉROSITÉS. — Suivant la technique de Laudat, dérivée du *procédé de Charpentier-Volhard*, on mélange successivement 5 centimètres cubes du liquide, 10 centimètres cubes

1. Ch. ACHARD, M. LOEPER et Ch. LAUBRY, *Arch. de méd. expériment.*, juill. 1901; — WIDAL et SICARD, *Tr. de pathol. génér.* de Bouchard, t. VI, 1902; — NOBÉCOURT et R. VOISIN, *Arch. génér. de méd.*, nov. 1903, p. 3019; — W. MESTREZAT, *Le liquide céphalo-rachidien normal et pathologique*, Thèse de Paris, 1912; — CESTAN, RISER et LABORDE, « Recherches sur la physiologie pathologique des ventricules cérébraux chez l'homme », *Rev. neurolog.*, avril 1923, p. 393.

2. A. CAHN, « Zur physiologischen und pathologischen Chemie der Augen », *Physiol. Chem.*, Bd 5, p. 224; — W. MESTREZAT et A. MAGITOT, « L'humeur aqueuse normale », *C. R. de la Soc. de biol.*, 29 janv. 1921, p. 185.

3. F. BILLON, cité par ROCHON-DUVIGNAUD et ONFRAY, *Soc. d'ophtalmol.*, 5 juill. 1904.

4. Ch. ACHARD et M. AYNAUD, « Recherches sur l'imprégnation histologique de l'endothélium », *Arch. de méd. expériment.*, juill. 1907, p. 437.

de nitrate d'argent $\frac{N}{10}$, 6 centimètres cubes de solution saturée de permanganate de potasse et 10 centimètres cubes d'acide azotique à 40°B. On chauffe jusqu'à obtenir une liqueur claire où se dépose le précipité de chlorure d'argent et l'on prolonge un peu l'ébullition pour libérer tout le chlore organique. On refroidit et on complète à 100 centimètres cubes. On titre l'excès d'argent par la solution de sulfocyanate de potasse $\frac{N}{10}$ en présence d'alun de fer.

2. — URINES. — *Procédé de Charpentier-Volhard.* — Dans un vase on mélange 10 centimètres cubes d'urine filtrée, 30 centimètres cubes de solution de nitrate d'argent $\frac{N}{10}$, 5 centimètres cubes d'acide azotique et 10 centimètres cubes d'eau distillée. Avec une burette graduée on fait tomber dans ce mélange une solution $\frac{N}{10}$ de sulfocyanate jusqu'à teinte rose persistante.

En déduisant des 30 centimètres cubes de solution de nitrate employés le nombre de centimètres cubes de celle de sulfocyanate, on a le nombre de centimètres cubes de solution de nitrate transformés en chlorure; en le multipliant par 0,00585, on obtient le poids de NaCl contenu dans 10 centimètres cubes de l'urine.

3. — CHLORURIMÈTRES. — On peut, avec une suffisante approximation pour les besoins de la clinique, employer pour le dosage du chlore dans les urines des appareils fort simples et facilement transportables.

J'ai indiqué, avec L. Thomas (1), un procédé qui consiste à verser dans un simple tube muni d'une graduation spéciale une quantité fixe de nitrate d'argent en ajoutant un peu de chromate de potasse, afin de former du chromate d'argent. En versant graduellement de l'urine, la réaction de Mohr se fait en sens inverse, c'est-à-dire qu'il se forme du chlorure d'argent et que la fin de la réaction est indiquée par le moment où la teinte brun rougeâtre du chromate vire au jaune clair. La graduation, indiquant le volume d'urine qu'il a fallu ajouter, donne le taux des chlorures évalués en NaCl. Il est facile d'établir soi-même la graduation sur un tube à essai ordinaire (*fig. 38*).

A. Martinet (2) a conseillé d'employer pour cette réaction un simple tube non gradué, d'y verser, au compte-gouttes, X gouttes de solution titrée de nitrate d'argent et une ou deux gouttes de solution de chromate de potasse à $\frac{1}{5}$, puis d'ajouter goutte à goutte l'urine jusqu'au

1. Ch. ACHARD et L. THOMAS, « Dosage approximatif des chlorures urinaires », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*, 20 juin 1902, p. 596; — Ch. ACHARD, « Sur la chlorurimétrie clinique », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 26 déc. 1916, p. 572.

2. A. MARTINET, « Le dosage clinique des chlorures urinaires », *Presse médic.*, 13 nov. 1909, n° 91.

virage au jaune. C'est le nombre de gouttes qui donne la mesure des chlorures, au lieu de la graduation.

R. Weiss (de Fribourg-en-Bade) (1) a proposé l'emploi d'un tube gradué, dans lequel on fait le dosage dans l'urine en introduisant un mélange à parties égales de solution saturée d'alun de fer et d'acide nitrique exempt de chlore, puis une solution de sel double d'ammonium et de rhodium au 10^e, et en ajoutant goutte à goutte la solution de nitrate d'argent à $\frac{1}{10}$.

H. Strauss a utilisé pour le dosage le sulfocyanate de fer et le nitrate d'argent.

Stanhope Bayne-Jones a trouvé que le dosage ainsi pratiqué est plus exact, mais en employant un appareil spécial formé essentiellement d'un tube gradué de 50 centimètres.

Ekehorn emploie le sulfocyanure de fer (sulfocyanure de K, 0^{gr},332; eau distillée, 40 grammes; solution concentrée d'alun de fer exempt de chlore, q. s. pour 100 centimètres cubes) et le nitrate d'argent (nitrate d'argent 5^{gr},815; acide nitrique exempt de chlore, 50 centimètres cubes, eau distillée, q. s. pour 1.000 centimètres cubes). Il verse dans un tube 2 centimètres cubes d'urine, puis 1 centimètre cube de la solution de sulfocyanure et ajoute le nitrate goutte à goutte jusqu'à décoloration complète. Une graduation indique la teneur en chlorures. Chaque centimètre cube de la solution de nitrate correspond à 0^{gr},002 de NaCl pour 2 centimètres cubes d'urine, soit 1 milligramme par centimètre cube.

Blasucci emploie la même réaction que nous, mais avec un tube de verre « en lorgnette » dont le calibre augmente par échelons, de bas en haut, afin de pouvoir verser une assez grande quantité d'urine en utilisant peu de réactif.

Agasse-Lafont et Douris font comme nous la réaction au bichromate et au nitrate d'argent dans un tube gradué, mais ce tube porte, en outre, une autre graduation qui est celle du

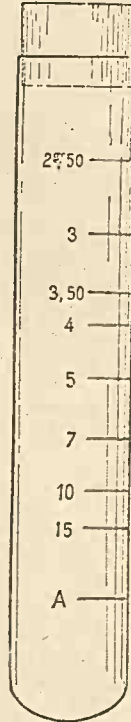


FIG. 38. — Tube gradué pour le dosage approximatif des chlorures (ACHARD et THOMAS).

1. *Presse médic.*, 18 juill. 1914, p. 556; — H. STRAUSS, *Praktische Winke für die Chlorarme Ernährung*, Berlin, 1910; — Stanhope BAYNE-JONES, « Simplified method for quantitative estimation of chlorids in the urine », *Arch. of int. Med.*, juill. 1913, vol. 12, p. 90; — EKEHORN, *Arch. f. klin. Chir.*, Bd 79, 1906; — E. BLASUCCI, « Apparacchio per l'esame chimico quantitativo dei cloruri nell'orina (cloridrometro) », *Giorn. internaz. delle sc. med.*, 30 juin 1914, p. 556; — AGASSE LAFONT et DOURIS, *Bull. de l'Acad. de méd.*, 19 déc. 1916, p. 521.

tube d'Esbach et qui permet d'utiliser le même tube à la fois pour doser les chlorures et l'albumine.

On pourrait se servir de notre tube pour doser approximativement les chlorures du sérum, mais en diluant ce sérum à $\frac{1}{8}$ et la solution de nitrate d'argent à $\frac{1}{4}$ et en faisant tomber la mousse, s'il s'en forme d'une façon gênante pour la lecture, avec une goutte ou deux d'acide acétique glacial ou d'alcool.

C. — Entrées du chlorure de sodium dans l'organisme.

Le chlorure de sodium s'introduit dans l'organisme avec les aliments. Mais il est remarquable que la plupart des aliments naturels en contiennent relativement peu.

<i>Teneur de quelques aliments en NaCl</i>		0/00.
(KATZ)	Viande de bœuf.....	0 ^{sr} ,94 NaCl
(BUNGE)	—	4 ,18
(MEILLÈRE)	—	0 ,35
(A. GAUTIER)	Brochet	0 ,50
—	Aiglefin (poisson de mer).....	7 ,15
—	Choux-fleurs.....	1
(KÖNIG)	Lentilles.....	1 ,40
—	Pommes de terre	0 ,80
—	Riz.....	0 ,07
—	Pain.....	5 à 6 gr.

C'est donc surtout le sel ajouté comme condiment aux mets naturels qui forme la majeure partie de l'ingestion chlorurée chez l'homme. Ce sel, qu'il s'agisse du sel marin ou du sel gemme, n'est pas du chlorure de sodium rigoureusement pur, il contient de petites quantités d'autres corps.

Composition du sel marin (WILLM).

Chlorure de sodium	95	0/0
Chlorure de magnésium	0,25	
Sulfate de magnésium.....	1,30	
Sulfate de calcium.....	1	
Résidus terreux	0,45	

Composition du sel gemme (WILLM).

Sodium	11,081	0/0
Chlore	19,460	
Magnésium.....	0,9658	
Calcium	0,4567	
Potassium	0,7604	
Acide sulfurique	2,577	
Brome.....	0,4069	

La quantité de sel ajoutée aux aliments varie considérablement suivant le goût individuel, les habitudes de race, de climat. En France, la ration officielle de sel du soldat est fixée à 16 grammes en temps de paix, 20 en temps de guerre et, dans la marine, 22 et 24 grammes.

Il est fort curieux de constater cette appétence de l'homme pour le sel qui remonte fort loin dans l'histoire (1). Aussi, peu d'impôts, dans notre civilisation européenne, ont-ils été plus impopulaires que celui de la gabelle (2). La privation de sel était tenue pour un dur châtiment et accusée de toutes sortes de méfaits, tandis que l'offrande du pain et du sel figurait chez plusieurs peuples le symbole de l'hospitalité.

Certains animaux ne sont pas moins friands de sel que l'homme : on en a souvent cité comme preuve les tables de granit des montagnes de la Lozère, usées par la langue des moutons qui viennent y lécher le sel déposé par les bergers (3).

Mais il ne suit pas nécessairement de ce désir si général, que le sel ajouté assez largement aux aliments soit indispensable à la santé. Il y a même des raisons de penser qu'il répond plutôt à un besoin factice, comme celui de divers condiments ou celui de l'alcool, du tabac, de l'opium, et qu'il fait, comme ces derniers, partie de ce superflu dont l'habitude seule crée la nécessité.

Aussi est-il d'un grand intérêt, pour l'hygiène alimentaire et pour la thérapeutique, d'étudier le besoin réel du sel et ses limites.

Bunge a fait remarquer que les peuples essentiellement carnivores évitent de saigner les animaux qu'ils mangent, afin de conserver dans les chairs le plasma sanguin riche en chlorure, et pour eux le sang est un aliment de haut goût, fort recherché. Il constate aussi que les hommes dont le régime est surtout carné sont moins avides de sel que ceux dont le régime est surtout végétarien, les végétaux étant plus pauvres en chlorure de sodium (4).

1. Voir sur ce sujet : DASTRE, « Le besoin physiologique du sel », *Revue des Deux Mondes*, 1901, t. I, p. 199; — R. LAUFER, « L'addition du sel aux aliments est-elle nécessaire? », *Rev. scientif.*, 9 et 16 avril 1904, pp. 455 et 489.

2. BUFFON (*Hist. des minéraux*) accusait la gabelle de faire plus de mal à l'agriculture que la grêle et la gelée.

3. DEMESMAY, « Question du sel », *Journ. des économistes*, 1849-50, p. 25.

4. On cite des faits très caractéristiques à cet égard. D'après Tacite, les anciens Germains, nourris de végétaux, se livraient des guerres acharnées pour la possession de sources salées. Mungo-Park raconte que, pour certaines peuplades nègres de l'Afrique dont l'alimentation est surtout végétale, le sel est un véritable régal; les enfants sucent des bâtons de sel comme chez nous de sucre; une poignée de sel est une denrée assez précieuse pour servir de monnaie et s'échanger contre un ou deux esclaves. Le P. Lobo (*Biblioth. raisonnée*, t. I, p. 56), cité par BUFFON, raconte que « la principale monnaie des Abyssins est le sel... Chacun en porte un petit morceau dans sa poche; lorsque deux amis se rencontrent, ils tirent leurs petits morceaux de sel et se le donnent à lécher l'un à l'autre. » D'après PONCER (1704), en Éthiopie, le sel de roche est formé de tablettes: « dix de ces tablettes valent trois livres de France. On les rompt selon le paiement qu'on a à faire, et on se sert de ce sel également pour la monnaie et l'usage domestique. »

Dans nos pays mêmes, le sel entrerait pour une part dans le paiement des mercenaires: c'est l'origine du mot salaire.

Suivant le même auteur, le besoin de sel chez les sujets végétariens serait dû à la richesse excessive des végétaux en potasse. En présence de chlorure de sodium, il y aurait formation de chlorure de potassium et de carbonate de soude, d'où déperdition de chlore et de sodium, nécessitant un supplément de sel alimentaire. Cette théorie n'est plus guère en faveur aujourd'hui. Kemmerich a constaté qu'un chien auquel il a donné pendant dix-sept jours des sels de potassium sous forme de chlorure et de phosphate, éliminait par l'urine un excès de potassium, mais presque pas de chlore et conservait dans son sang un taux de sels de sodium parfaitement normal. Kurz a obtenu des résultats semblables (1).

Il est donc vraisemblable que le désir d'ajouter du sel surtout aux aliments végétaux tient à leur fadeur habituelle. C'est, suivant l'opinion de Lapique (2), le cas particulier d'un penchant très général chez les peuples se nourrissant de végétaux, et qui les porte à y ajouter divers condiments : ainsi les Indiens et les Malais relèvent par le cari la saveur fade du riz dont ils font leur nourriture fondamentale ; les Abyssins assaisonnent leur durrha de maïs avec une sauce pimentée, le berbéri (3).

D. — Sorties du chlorure de sodium hors de l'organisme.

Le chlorure de sodium sort des milieux vitaux par des voies multiples. Toutes les sécrétions en contiennent ; mais celui de certaines sécrétions est destiné à la résorption plus ou moins complète : celui de la bile, du suc pancréatique, des glandes muqueuses est dans ce cas. Presque toujours aussi, celui de la salive, du suc gastrique, du contenu intestinal est résorbé.

L'excrétion du chlorure de sodium hors de l'organisme a lieu surtout dans l'urine. Mais il y a aussi quelques voies accessoires.

1. E.-S. KEMMERICH, « Untersuchungen über die physiol. Wirkung der Fleischbrühe, der Fleischextracts und der Kalisalze des Fleisches », *Pflüger's Arch.*, 1869, Bd 2, p. 84 ; — J. KÜRZ, *Ueber Entziehung von Alkalien aus dem Thierkörper. Inaug. Disert.*, Dorpat, 1874, p. 33.

2. L. LAPICQUE, « Sur l'explication physiologique de l'usage du sel ; discussion, contre Bunge, de certains documents ethnographiques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 6 juin 1908, p. 1011.

3. Réciproquement l'abstinence de sel s'associe à celle d'autres condiments chez certains peuples. Salluste avait noté que les Numides, nourris de lait et de chair sauvage (*lacte et carne ferina*), ne recherchaient ni le sel ni autre condiment (*neque salem neque alia irritamenta gulæ quærebant*).

Dans nos régions, le sel représentait le condiment vulgaire, et les épices des condiments de choix qu'il était plus difficile de se procurer. Il est curieux de comparer à ce propos le mot salaire, désignant la rémunération des ouvriers et des mercenaires, au terme épices, appliqué autrefois à celle des personnes d'un rang plus élevé telles que les gens de loi.

Le lait de femme renferme environ 0^{gr},60 de NaCl par litre.

La sueur contient environ 2 de chlore 0/00, ce qui donne, pour une moyenne de 750 grammes par jour, une élimination totale de 1^{gr},50 de Cl ou 2^{gr},50 de NaCl. Schwenkenbacher et Spitta (1) évaluent cette moyenne à 0^{gr},40 seulement, sans grandes transpirations.

Composition minérale de la sueur de l'homme 0/0 de cendres

	Faivre(*)	Cloez (*)
Chlorure de sodium	89,9	38,54
Chlorure de potassium.....	9,9	16,02
Sulfates alcalins	0,5	11,76
Carbonate de potasse	—	31,82
Phosphates alcalins et terreux.....	traces	—
Pertes	—	1,86

Les larmes sont fortement chlorurées, car elles ne renferment pas moins de 13 grammes 0/00 de NaCl d'après Lerch ; mais à moins de pleurs abondants, elles sont résorbées par la muqueuse lacrymo-nasale.

Les matières fécales (4) ne renferment que des traces négligeables de chlore : 2 0/0 des cendres ; mais la diarrhée peut en entraîner beaucoup plus. Les vomissements peuvent aussi éliminer de l'acide chlorhydrique de l'estomac. L'expectoration n'est qu'une voie d'excrétion peu importante : Caventou a trouvé 10 0/00 de NaCl dans les crachats de tuberculeux ; Baylac 5 0/00 dans ceux de pneumoniques (5).

L'excrétion rénale, voie principale, équilibre à peu près l'ingestion quotidienne et varie nécessairement comme elle.

On a coutume de doser dans l'urine le chlore et de l'évaluer en chlorure de sodium ; mais en réalité on ne sait pas exactement comment les ions acides se partagent les ions basiques. D'après A. Gautier, il y a dans l'urine plus de chlore que n'en saturerait la soude, ce qui permet de penser qu'il s'y trouve aussi du potassium. Le rapport $\frac{\text{Na}_2\text{O}}{\text{K}_2\text{O}}$ paraît égal à $\frac{64}{36}$, ce qui est à peu près aussi le rapport des deux bases dans l'alimentation ordinaire.

1. SCHWENKENBACHER et SPITTA, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol.*, 1907, Bd 56.

2. FAIVRE, « Rech. sur la composition chimique de la sueur chez l'homme », *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1852, t. 35, p. 721.

3. CLOEZ, « Composition comparée du salin de suint de mouton et de la sueur humaine », *Bull. de la Soc. chim.*, 1869, t. 12, p. 23.

4. PORTER, Art. *Excréments* du *Dict. de chimie* de Wurtz, p. 349 ; — HAYEM, *Leç. de thérapeutique, Les médications*, 4^e série, p. 190 ; — Ch. LAUBRY, Thèse de Paris, 1903, p. 68 ; — Ad. JAVAL, « De l'élimination du chlorure de sodium par les fèces », *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 juill. 1903, p. 927.

5. BAYLAC, « De la teneur en chlorure de sodium des tissus et de divers liquides de l'organisme dans la pneumonie », Congr. de méd. de Toulouse, avril 1902, *Arch. méd. de Toulouse*, janv. 1903.

Les molécules salines de l'urine sont en grande partie dissociées, mais cependant en moindre proportion que dans le plasma par suite de la plus forte concentration.

Le rein sain peut excréter de grandes quantités de sel. La concentration maxima que peut atteindre cette excrétion est évaluée chez le chien à 40 et chez l'homme à 22 0/00 par Ambard, à 24 par Chaussin en régime hypoazoté.

Si l'on admet que le rein excrète environ 15 grammes de chlorure de sodium par jour et reçoit pendant ce temps dans ses vaisseaux 130 litres de sang renfermant 6 grammes de chlorure 0/00, on voit que l'excrétion rénale sépare du sang 2 0/0 du chlorure reçu. Le même calcul pour l'urée, excrétée au taux de 40 grammes par jour avec une teneur de 0^{sr},30 par litre de sang, donne une proportion d'excrétion qui atteint 60 0/0 de l'urée reçue.

Il y a pour le chlorure de sodium un seuil d'excrétion rénale, au-dessus duquel cette substance doit s'élever pour s'éliminer par le rein. C'est ce qui ressortait d'une expérience de Magnus (1) dans laquelle, après injection de sulfate de soude dans les veines d'un chien, il n'y avait plus de chlore dans l'urine, alors qu'il en persistait encore une certaine proportion dans le sang. Les recherches d'Ambard et Chabanier (2) ont fixé ce seuil à environ 5^{sr},60 ou 3 grammes d'ion chlore 0/00. Toutefois ce seuil, comme l'a reconnu Ambard et comme on le voit aussi pour les seuils d'autres substances, n'a pas une valeur fixe ; il varie suivant les sujets et chez le même sujet suivant certaines conditions physiologiques, s'élevant passagèrement après les repas, s'abaissant après l'ingestion d'une forte quantité de sel. Ces déplacements du seuil auraient pour effet utile d'empêcher la chlorémie de subir de trop grandes variations.

D'après Ambard, la loi numérique qui donne la valeur de la constante chloruro-sécrétoire peut s'écrire, comme pour toutes les substances qui ont un seuil :

$$K = \frac{\text{excès sur le seuil}}{\sqrt{D}} = \frac{\text{chlore du sang} - \text{seuil}}{\sqrt{D}}$$

formule dans laquelle D exprime le débit du chlore éliminé en vingt-quatre heures dans l'urine.

Ce débit comparé au débit théorique de 14,79 (ion chlore), équivalent moléculaire des 25 grammes d'urée adoptés par le même auteur pour le

1. MAGNUS, « Ueber Diuresis », *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak.*, 1900, Bd 44.

2. L. AMBARD et A. WEILL, « La sécrétion rénale des chlorures », *Sem. médic.*, 1912, p. 217 ; « Les lois numériques de la sécrétion rénale de l'urée et du chlorure de sodium », *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, 1912, p. 753 ; — L. AMBARD, H. CHABANIER et LOBO-ONELL, « Étude sur le seuil de la sécrétion chlorurée », *Arch. urolog. de la Clinique de Necker*, 5 juin 1913, p. 39.

calcul de la constante uréo-sécrétoire, est donné par la formule :

$$D = \sqrt{\text{Cl total de 24 heures} \times \frac{70}{P} \sqrt{\frac{\text{taux de Cl dans l'urine}}{14,79}}}$$

dans laquelle P exprime le poids du corps, en prenant pour point de comparaison le poids moyen de 70 kilogrammes.

De plus, pour exprimer en ions Cl la valeur de la constante et tenir compte de la dissociation ionique, tant dans le sang que dans l'urine, on multiplie par 0,85 les valeurs du chlore sanguin et du chlore urinaire fournies par les dosages.

Il faut bien dire toutefois que les valeurs ainsi trouvées varient d'un moment à l'autre parce que le plus souvent le seuil est mobile, ce qui n'est que la constatation d'un fait, mais non son explication.

D'après Ambard, l'élimination rénale d'une substance quelconque est indépendante de celles des autres corps qui s'éliminent en même temps. Cependant Widal et Pasteur Valléry-Radot ont montré que chez les sujets œdématisés la constante uréique est meilleure qu'en période sèche; Castaigne et nous-même avec Leblanc avons fait des constatations analogues. Chaussin (1) a conclu de ses expériences qu'il existe une concentration maxima globale correspondant à $\Delta = -3^{\circ}$, si bien que la concentration uréique maxima ne peut être réalisée qu'en régime déchloruré. Il y a donc un mécanisme de compensation entre les concentrations du chlore et de l'urée dans l'urine. Pendant la nuit, où normalement le débit urinaire est moindre et la concentration globale de l'urine assez forte, la concentration chlorurée est faible et la concentration uréique élevée; dans la matinée, les concentrations des chlorures croissent et celles de l'urée décroissent et, par la suite, la somme des concentrations des chlorures et de l'urée tend à rester sensiblement constante. Ce sont principalement les variations des chlorures qui semblent dominer ces phénomènes de compensation. Elles paraissent aussi présenter un certain rapport avec les modifications circulatoires qui surviennent dans le rein: on sait notamment que la circulation est ralentie pendant le sommeil. Il y a lieu d'ajouter que cette espèce d'antagonisme compensateur entre le chlorure et l'urée n'apparaît que pour des concentrations globales de l'urine déjà fortes et qu'il s'accroît à mesure qu'on se rapproche de la concentration globale limite, correspondant à $\Delta = -3^{\circ}$. Dans celle-ci la somme des concentrations du chlorure et de l'urée, qui équivaut aux $\frac{3}{4}$ de la concentration totale, entrerait pour $\Delta = -2^{\circ},20$.

Le lieu de passage du chlorure de sodium à travers le rein est discuté

1. J. CHAUSSIN, *Antagonismes de concentration entre les principales substances dissoutes dans l'urine de l'homme et des herbivores*, Thèse de doctorat ès sciences, Paris, 1920.

depuis longtemps. Parmi les théories modernes de la sécrétion rénale, celle de Koranyi admet qu'il traverse les glomérules et que, dans les tubuli, en même temps que se fait une résorption d'eau, a lieu un échange moléculaire par lequel une partie du chlore se résorbe et d'autres molécules, principalement des molécules d'urée, sont excrétées. Cet échange moléculaire serait d'autant plus considérable que l'urine et le sang resteraient plus longtemps en contact avec la paroi perméable représentée par la paroi tubulaire. Il est à remarquer que la paroi glomérulaire, où se ferait la transsudation du chlorure de sodium, rappelle par sa structure une séreuse, et que la paroi tubulaire, absorbante et sécrétante à la fois, se comporterait comme une muqueuse, plus apte à l'absorption du chlorure de sodium qu'à sa transsudation.

En opposition avec cette théorie, H. Lamy, André Mayer et F. Rathery (1) ont avancé que tous les sels, en particulier le chlorure de sodium, passent par les cellules des tubes contournés ou de la portion épaisse de l'anse de Henle, car, au cours des diverses diurèses provoquées par les injections intra-veineuses, ils n'ont jamais trouvé dans les glomérules les modifications de structure qu'ils ont constatées dans les tubes.

Cette opinion se concilierait bien avec l'existence d'une concentration maxima de chlorure de sodium telle que l'admet Ambard. Les constatations de Chaussin s'accorderaient mieux avec la théorie de Koranyi.

E. — Circulation du chlorure de sodium.

1. — Sort des ions chlore et sodium. Sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique.

Le chlorure de sodium paraît circuler sans changement dans l'organisme. Toutefois certains auteurs et notamment J. Teissier (2) ont pensé qu'il était en partie ou en totalité combiné avec des protéines : du sérum placé dans un dialyseur perdrait plus difficilement ses molécules chlorurées qu'une solution chlorurée de même titre. Il semble que cette liaison soit des plus fragiles et je n'ai point vérifié ce fait dans des expériences entreprises avec A. Ribot. Rona (3), en faisant des dialyses par

1. Henri LAMY et André MAYER, « Une nouvelle hypothèse sur l'anatomo-physiologie du rein », *C. R. de la Soc. de biol.*, 26 mai 1906, t. 58, p. 932.

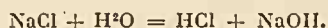
2. J. TEISSIER, *Bull. de la Soc. médic. des hôpit. de Lyon*, 24 nov. 1903, p. 471 ; — R. PIGACHE, *Essai sur la pathogénie chimique de l'œdème*, Thèse de Lyon, 1905 ; — TEISSIER, MOREL et DUCLAUX, « Contrib. à l'étude des combinaisons chloruroprotéiques du sang », *Bull. de la Soc. médic. des hôpit. de Lyon*, 14 janv. 1908, p. 20.

3. RONA, « Ueber das Verhalten des Chlors im Serum », *Biochem. Zeitschr.*, Bd. 29, p. 501 ; — P. RONA et P. GYÖRGY, « Beitrag zur Frage der Ionenverteilung im Blutserum », *Ibid.*, Bd 56, p. 416.

compensation, n'a pas non plus trouvé que du chlore fût combiné aux protéiques. Mais plus tard il est revenu sur cette opinion et pense que le chlorure se sépare des carbamino-protéines quand on y fait passer un courant d'acide carbonique.

On admet, comme il a été dit plus haut, que les molécules de chlorure de sodium, dans les liquides de l'organisme, sont en majeure partie (85 0/0) dissociées en ions Cl et ions Na. Mais ces deux sortes d'ions se font assez bien équilibre et circulent de compagnie pour la plupart.

Cependant, il est un endroit de l'organisme où ils se séparent : c'est la muqueuse gastrique, qui sécrète de l'acide chlorhydrique. Chez le chien, par la méthode de l'estomac séquestré, on peut s'assurer que l'acide chlorhydrique sécrété est libre, c'est-à-dire non combiné aux diverses substances qui peuvent se rencontrer dans un contenu gastrique ordinaire. Cette sécrétion s'exprime par l'équation :



Mais si l'on ne peut mettre en doute que le chlore de l'acide chlorhydrique vienne bien du chlorure de sodium du plasma, le mécanisme de la sécrétion n'est pas bien connu.

En vingt-quatre heures, la sécrétion gastrique atteint 7 grammes de NaCl dans 1.500 centimètres cubes de liquide ; or les 4 litres de sérum sanguin renferment seulement 11 grammes de NaCl, de sorte que les $\frac{2}{3}$

du chlore sanguin passent chaque jour dans l'estomac pour se résorber plus bas. Quant au volume d'eau des sécrétions digestives, il s'élève en vingt-quatre heures à 6 litres ; c'est donc plus que le volume total de l'eau du sang qui passe en vingt-quatre heures dans le tube digestif. On voit ainsi avec quelle activité se font les échanges entre le sang des tissus et le contenu gastro-intestinal, et combien précise est la régulation humorale.

On a pu démontrer que l'ingestion de fortes doses de sel augmente la sécrétion chlorhydrique et que, inversement, la privation de sel la diminue.

Dans l'estomac, du reste, l'acide chlorhydrique ne demeure pas entièrement libre et se combine en reformant du chlorure de sodium qui se résorbe. Mais pendant le temps qu'il est libre et séjourne dans la cavité gastrique, la soude restante augmente les bases du sang ⁽¹⁾.

Aussi l'acidité de l'urine diminue-t-elle. Si le suc gastrique est évacué par vomissement ou lavage de l'estomac, l'urine reste peu acide. Mais si le suc gastrique demeure dans l'estomac, l'urine reprend son acidité,

1. D'après Kurt SCHEER (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, mai 1920, Bd 91), chez le nourrisson, au début de la digestion, le chlore du sérum diminue légèrement.

d'autant plus que, dans la suite de la digestion, des sécrétions alcalines viennent diminuer l'alcalinité du sang.

Par suite de cette tendance à l'alcalinité du sang résultant de la sécrétion chlorhydrique, la tension de l'acide carbonique alvéolaire augmente passagèrement, comme l'ont montré les recherches de Dodds, de F. Kauders, O. Porges et H. Essen. Ces derniers auteurs ont aussi constaté que cette augmentation post-prandiale est considérable dans l'hyperchlorhydrie et qu'elle fait défaut dans l'anachlorhydrie (1).

On peut se demander si l'acide carbonique est l'agent de la décomposition du chlorure de sodium ; mais on voit partout dans l'organisme le chlorure de sodium et l'acide carbonique, sans qu'il en résulte ailleurs que dans l'estomac une formation d'acide chlorhydrique. Ce qui est certain, c'est que, à la suite d'une forte introduction de chlorure de sodium dans l'organisme, qui provoque une sécrétion chlorhydrique, l'acide carbonique s'empare de la soude et l'on voit survenir une abondante carbonaturie (E. Feuillie).

L.-J. Henderson a montré que des modifications, d'ailleurs légères, du taux du chlore dans le sang peuvent être produites par les modifications du taux de l'acide carbonique : dans le sang défibriné traité par l'acide carbonique, du chlore et de l'eau passent dans les globules et le liquide devient plus alcalin. Ainsi la distribution du chlore est-elle sous la dépendance de l'oxygénation du sang et des variations d'acidité de l'hémoglobine.

Une série de recherches, faites par Blum et ses collaborateurs, tend à montrer que l'ion sodium du chlorure de sodium peut être déplacé dans les humeurs, et particulièrement dans les sérosités pathologiques, par des ions potassium et calcium introduits sous forme médicamenteuse. Mais dans ces recherches, dont nous aurons à reparler à propos des phénomènes pathologiques, il n'apparaît pas que le sodium restant s'élimine autrement qu'à l'état de chlorure, ni que le chlore supposé entré en de nouvelles combinaisons avec les nouveaux ions s'élimine non plus autrement qu'avec des ions sodium.

On voit, en somme, que le chlorure de sodium, circulant à l'état d'ions Cl et d'ions Na, se maintient à peu près tel quel, équilibré, du moins pour la grande majorité de ses ions.

En traversant les diverses membranes perméables, il est toujours accompagné d'une certaine quantité d'eau, de sorte que les échanges de chlorure de sodium sont en réalité des échanges hydrochlorurés ou hydro-salins.

1. DODDS, *Lancet*, 17 sept. 1921 ; — F. KAUDERS, O. PORGES et H. ESSEN, *Deutsch. med. Wochenschr.*, 24 nov. 1921.

2. — L'équilibre chloro-sodique de l'organisme.

A l'état physiologique, la proportion du chlorure de sodium dans les humeurs et les tissus se maintient avec une constance remarquable. Cet équilibre chloré n'est que le cas particulier de la régulation des humeurs qui s'exerce également sur les autres substances contenues dans les milieux internes ; mais elle présente pour le chlorure de sodium une netteté particulière et un intérêt en rapport avec son rôle physiologique.

Une série de recherches expérimentales démontrent l'équilibre chloré de l'organisme.

Il y a d'abord les bilans comparatifs des entrées et sorties quand on fait varier dans le régime la quantité de sel ingéré.

A l'état de jeûne, l'élimination chlorurée diminue considérablement, l'organisme limitant sa perte et retenant le sel nécessaire pour maintenir dans ses liquides une proportion normale.

C'est ce qui ressort des analyses de B. Ridder et Schmidt, Ch. Richet et Langlois, Schultzen, Munck, Luciani (1). Chez les jeûneurs professionnels, on voit le premier jour du jeûne une élimination chlorurée sensiblement égale à celle des jours précédents, mais dès le second jour, cette élimination baisse considérablement, et, à partir des cinquième ou sixième jour, se maintient à un niveau à peu près fixe et très bas. Le jeûneur Succi en dix jours élimina 13 grammes de chlorure, et, de 10 grammes par jour au début, le taux éliminé n'était plus, au vingtième jour, que de 0^{gr},20. Breithaupt, observé par J. Munk, en six jours de jeûne, n'élimina que 7^{gr},20. Le sujet de Belli, en dix jours, perdit seulement 11^{gr},80 de chlorure et presque entièrement cette quantité pendant les cinq premiers jours.

On pourrait se demander si la quantité de sel perdue pendant le jeûne représente seulement celle qui était auparavant en excès dans l'organisme ; mais il faut bien faire entrer en ligne de compte un appauvrissement réel de l'organisme en chlorure, car lorsqu'on rétablit l'alimentation normale (et chlorurée) chez les jeûneurs, on constate pendant les premiers jours qu'une quantité notable de chlorure est retenue : ainsi pendant les deux premiers jours de l'alimentation, Succi n'éliminait que 6^{gr},20 de chlorure, Breithaupt 14 grammes et le sujet de Belli 4^{gr},30 en trois jours. Il est d'ailleurs vraisemblable que cette déperdition de chlorure pendant le jeûne et cette rétention au début de la réalimentation s'accompagnaient de variations corrélatives dans la masse d'eau de l'organisme.

1. O. SCHULTZEN, *Virchow's Arch.*, 1863, p. 31 ; — J. MUNCK, « Untersuchungen an zwei hungernden Menschen », *Berl. klin. Wochenschr.*, 1877, p. 431 ; *Virchow's Arch.*, 1893, Bd 131, Suppl., p. 146 ; — LUCIANI, *Das Hungern*, 1890, p. 172.

En dehors du jeûne, si l'on soumet un individu sain à une alimentation privée de sel, on voit baisser rapidement l'excrétion chlorurée; en même temps le sujet perd un peu de son poids, par spoliation aqueuse, mais cette perte n'est que temporaire.

Si l'on donne de nouveau du sel, l'organisme en retient une certaine quantité, comme s'il refaisait sa provision, et c'est au bout de quelques jours seulement que l'excrétion redevient équivalente à l'ingestion (1).

Inversement, si l'on soumet un sujet sain à un régime hyperchloruré, on voit, comme l'ont mis en évidence Widal et Javal (2), qu'il retient du chlorure de sodium, pour en reperdre la même quantité quand on le fait ensuite repasser au régime déchloruré. S'il perd, par exemple, 12 à 15 grammes de chlorure de sodium, il perd en même temps de 1.000 à 1.500 grammes d'eau, ce qui se traduit par une diminution équivalente du poids; et, réciproquement, quand il retient 12 à 15 grammes de chlorure, c'est aussi de 1.000 à 1.500 grammes d'eau qu'il retient. L'équilibre chloré de l'organisme est donc étroitement lié à l'équilibre hydrique: c'est, en somme, un équilibre hydrochloruré.

Ce fait est général et explique les variations de poids observées si fréquemment dans les premiers jours d'une cure hydrominérale.

Il faut remarquer que si l'on augmente brusquement la ration journalière de chlorure de sodium, l'élimination urinaire est progressive et n'atteint son maximum qu'après deux ou trois jours, quand la rétention s'est produite. C'est ce que Widal et Weissenbach ont désigné sous le nom de rétention chlorurée par échelons (3). Pasteur Vallery-Radot a étudié les particularités de cette accumulation en échelons dans les états pathologiques. C'est d'ailleurs un fait très général, qui n'a rien de spécial au chlorure de sodium et que j'ai mis en évidence avec Clerc et Paiseau (4) pour le bleu de méthylène et pour l'urée donnés à dose quotidienne: c'est aussi par échelons que se fait la rétention de ces substances.

Contrastant avec l'importance de ces variations corrélatives des entrées et des sorties de chlorure de sodium, l'étude des variations de la chlorémie dans ces conditions ne révèle que des modifications minimes, et l'élévation du taux sanguin du chlorure de sodium pendant la réten-

1. BUCHHEIM et WAGNER, « Ueber die Wirkung des Glaubersalzes », *Arch. f. phys. Heilk.*, 1854, Bd 13, p. 93; — W. KNAPP, « Beitr. zur Physiologie des Harnes », *Ibid.*, 1855, Bd 14, p. 401.

2. F. WIDAL et A. JAVAL, « Variations de la chloruration et de l'hydratation de l'organisme sain », *C. R. de la Soc. de biol.*, 12 mars 1904, p. 437.

3. F. WIDAL et WEISSENBACH, « Rythme spécial de la rétention chlorurée par échelons », *Journ. d'urolog.*, 1913, p. 705; — PASTEUR VALLÉRY-RADOT, « Le rythme en échelons de la rétention chlorurée », *C. R. de la Soc. de biol.*, 1914, II, p. 56 et *Presse médic.*, 1918, p. 135.

4. Ch. ACHARD et A. CLERC, « L'élimination des doses répétées de bleu de méthylène », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*, 30 mars 1900, p. 405; — Ch. ACHARD et G. PAISSEAU, « L'élimination comparée du bleu de méthylène et de l'urée », *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 mai 1904, p. 209.

tion est si légère qu'elle ne saurait donner une idée de la rétention hydro-chlorurée.

Soit avec un régime hypochloruré, soit avec un régime hyperchloruré, Ch. Richet et Langlois ne sont parvenus que très difficilement dans leurs expériences à constater de légères différences dans la composition saline de l'organisme. En donnant, avec Loeper, chez l'homme, des doses de sel de 10 à 20 grammes par jour en supplément d'une alimentation fixe, nous avons vu les variations du taux du chlorure de sodium dans le sang rester bien peu importantes.

On peut chercher à modifier le taux de chlorure des milieux internes en soustrayant à l'organisme plus d'eau que de molécules dissoutes, par une exagération de la perspiration cutanée, ou bien introduire plus de molécules que d'eau par l'injection de solutions salines concentrées. Pour diminuer la concentration moléculaire du plasma, Bunge ingérait des sels alcalins ou des acides végétaux, et perdait 6 grammes de chlorure de sodium après ingestion de 18 grammes d'acide citrique. Stadelmann, chez deux de ses élèves, observait des pertes de 59 grammes de sel en dix-neuf jours, 33 grammes en treize jours. Les grandes ingestions d'eau, les lavages d'estomac répétés qui font perdre à certains hyperchlorhydriques jusqu'à 1^{er},50 de chlore entraîné par 500 grammes d'eau après un repas d'épreuve, devraient aussi diminuer la concentration saline des humeurs. Or, dans presque toutes ces expériences, on ne parvient pas à la modifier notablement, grâce à la facilité avec laquelle se déplacent dans l'organisme les molécules chlorurées.

De même, si l'on supprime, comme je l'ai fait avec Loeper (1), toute excrétion chlorurée par la ligature des deux uretères, et si l'on injecte en même temps une solution concentrée de chlorure de sodium, on voit très rapidement le taux du chlorure dans le sang redevenir normal. Si l'on supprime alors la ligature, la sécrétion de l'urine reprenant, le chlorure injecté s'élimine : il avait donc disparu du sang mais passé dans les tissus — ou plus exactement dans les milieux liquides extra-vasculaires — qui l'ont ensuite évacué dans la circulation sanguine dès que l'excrétion rénale est redevenue possible. Si au lieu de supprimer la ligature des uretères, on la maintient, on voit aussi le taux du chlorure sanguin demeurer à peu près normal, tandis que les autres molécules cristalloïdes, notamment celles d'urée, montent progressivement, ne cessant de se former dans les tissus. Ces expériences, qui datent de 1901,

1. Ch. ACHARD et M. LOEPER, « Sur le mécanisme régulateur de la composition du sang », *C. R. de la Soc. de biol.*, 30 mars 1901, p. 382 ; « Sur la concentration moléculaire du sang après la suppression de l'élimination rénale », *Ibid.*, 15 mars 1902, p. 337 ; « Sur l'état du sang après la ligature du pédicule des reins », *Ibid.*, 20 déc. 1902 ; « Sur quelques effets des injections salines après ligature du pédicule des reins », *Ibid.*, 20 déc. 1902, p. 1480 ; « L'eau dans l'organisme après la ligature du pédicule des reins », *Arch. de méd. expériment.*, janv. 1903, p. 63 ; — M. LOEPER, *Mécanisme régulateur de la composition du sang*, Thèse de Paris, 1903.

montraient que la rétention de l'urée ne se fait pas suivant le même mode que celle de chlorure de sodium et que la suppression fonctionnelle des reins provoque de la part de l'organisme un effort de régulation pour maintenir l'équilibre chloruré du sang. Elles montraient aussi que, malgré un accroissement compensateur de l'exhalation aqueuse

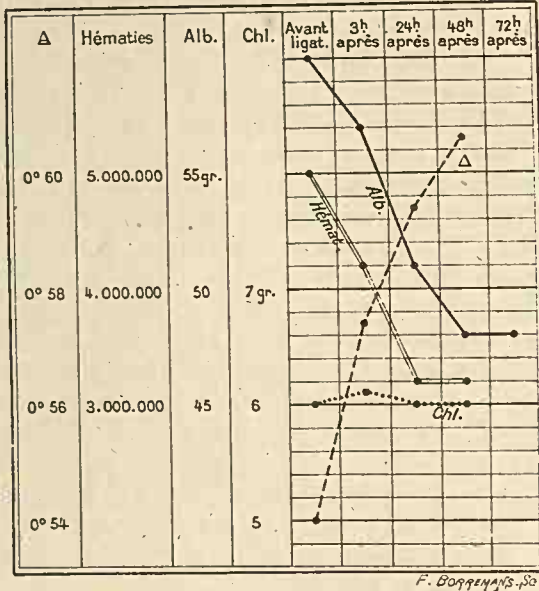


FIG. 39. — Troubles de la composition du sang après la ligature du pédicule des reins chez le lapin. Le taux des hématies et des albumines diminue; la concentration moléculaire totale (Δ) s'élève; le taux des chlorures reste fixe (ACHARD et LOEPER).

par le poumon et de l'élimination aqueuse par l'intestin, de l'eau était aussi retenue, car la perte de poids de l'animal à jeun restait moindre que celle d'un témoin également à jeun dont les reins étaient intacts.

Inversement l'injection dans les veines de solutions hypertoniques provoque un afflux d'eau des tissus dans le sang et ralentit le cours de la lymphe (1). Il en est de même de l'injection de colloïdes (gomme et gélatine); d'après Pugliesi.

On voit, en somme, que l'organisme normal maintient son équilibre chloro-sodique en dépit des excès ou des défauts d'apport. Les modifications de la chlorémie, dont dépendent celles des humeurs, ne sont que passagères. Il est intéressant néanmoins de les constater, car elles ne sont pas indifférentes, comme nous le verrons, dans la

1. Ch. Dubois, « Sur le ralentissement initial du cours de la lymphe à la suite d'injections salines hypertoniques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 24 mars 1906, p. 588.

question de la pathogénie des œdèmes. Suivant Ambard, Chabanier et Lobo-Onell⁽¹⁾, sous l'influence des ingestions salées, la chlorémie, dans les vingt-quatre heures, peut présenter des écarts essentiellement transitoires de 0^{sr},50 0/00.

F. — Rôle physiologique du chlorure de sodium.

1. — Équilibre physico-chimique des humeurs.

Il est facile de constater que le chlorure de sodium assure principalement le maintien, dans les milieux internes, de la pression osmotique et de la concentration moléculaire globale⁽²⁾. C'est là une *régulation physique* de ces milieux. Mais, de plus, le chlorure de sodium joue encore un rôle dans le maintien de leur composition, et c'est un rôle de *régulation chimique*.

Chez le sujet sain, dans les conditions normales, le jeu des échanges fait que les humeurs contiennent presque toujours, et sauf des variations légères et de courte durée, la même proportion relative des diverses substances dissoutes. Mais si l'on fait varier expérimentalement la composition des milieux internes, on constate que c'est pour le chlorure de sodium, c'est-à-dire pour la substance cristalloïde prédominante dans l'organisme, que le rétablissement se fait le plus vite et le plus facilement : c'est ce que j'ai mis en évidence avec L. Gaillard.

Si l'on injecte dans le péritoine du cobaye une solution de chlorure de sodium hypotonique, l'équilibre de concentration normale est promptement rétabli ; de même si l'on injecte une solution hypertonique de ce même sel. C'est ce qu'on savait déjà par diverses expériences et notam-

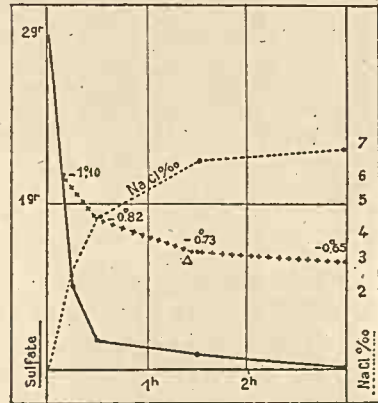


FIG. 40. — Absorption péritonéale d'une même solution hypertonique de sulfate de soude chez des cobayes de même poids, sacrifiés à des temps différents. Bien que le liquide péritonéal reste hypertonique, le chlorure de sodium afflue dans la séreuse.

1. L. AMBARD, H. CHABANIER et C. LOBO-ONEILL, « Étude sur le seuil de la sécrétion chlorurée », *Arch. urolog. de la Clinique de Necker*, t. I, 1913, p. 39.

2. WINTER, « De la concentration moléculaire des liquides de l'organisme », *Arch. de physiol.*, 1896, t. VIII, p. 114 ; « De l'équilibre moléculaire des humeurs. Rôle des chlorures », *Ibid.*, p. 287.

ment par celles de Wintér. Il suffisait pour en expliquer les résultats d'admettre que, dans le cas de solution hypotonique, de l'eau s'absorbait ou du chlorure affluait, et que, dans le cas de solution hypertonique, de l'eau affluait ou du chlorure se résorbait.

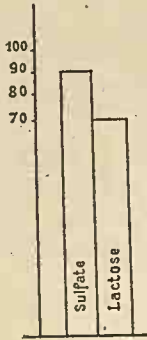


FIG. 41. — Taux d'absorption péritonéale du sulfate de soude et du lactose simultanément injectés en quantités équimoléculaires chez un lapin. L'absorption est plus forte pour le sulfate dont le poids moléculaire est moins élevé que pour le lactose.

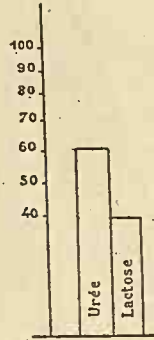


FIG. 42. — Taux d'absorption péritonéale de l'urée et du sulfate de soude simultanément injectés en quantités équimoléculaires chez un cobaye. L'absorption est plus forte pour l'urée.

Mais si l'on injecte, comme je l'ai fait avec L. Gaillard, d'autres corps que le chlorure de sodium, par exemple de l'urée, du sulfate de soude, du glycose, du lactose, du saccharose, de la créatine, il se passe des phénomènes plus complexes; où le chlorure de sodium vient aussi jouer un rôle.

Si la solution injectée est hypotonique, elle se concentre rapidement de manière à parvenir au même taux de tension osmotique que le milieu normal; mais ce n'est plus, comme dans le cas de la solution chlorurée, par simple absorption d'eau qu'elle se concentre, car la substance injectée s'absorbe aussi et d'ailleurs l'eau ne diminue pas toujours pendant que la tension osmotique s'élève: c'est parce qu'il se fait en même temps un afflux de chlorure de sodium. Si la solution introduite est hypertonique, ce n'est pas davantage par une simple résorption de substance injectée que la tension osmotique descend à la normale, car il se fait un afflux d'eau souvent important; mais ce n'est pas non plus une simple dilution par cet afflux d'eau qu'on observe; il y a, de plus, un afflux de chlorure de sodium qui serait inutile s'il importait seulement de rétablir l'isotonie, et même il est digne d'attention que cet afflux de chlorure de sodium est plus important que dans le cas de la solution hypotonique. Or ce passage de chlorure dans la sérosité artificiellement créée a pour effet — et pour effet utile — de rétablir

dans cette sérosité anormale une composition plus voisine de l'état normal, dans lequel le chlorure de sodium figure pour la principale des substances dissoutes. Nous avons, d'ailleurs, constaté avec L. Gaillard que plus la composition normale de la sérosité est troublée, c'est-à-dire plus les molécules étrangères introduites sont nombreuses et pesantes, et partant plus longues à résorber, plus est grand l'afflux d'eau et de chlorure de sodium.

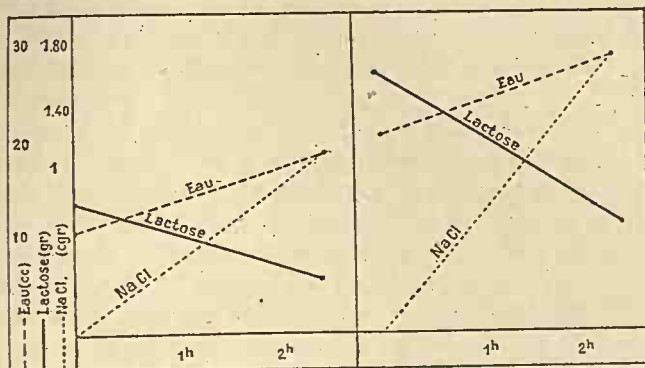


FIG. 43. — Absorption comparée, chez deux cobayes de même poids, de la même solution de glycose injectée dans le péritoine, mais en volume double chez le second. L'afflux de chlorure de sodium dans la séreuse est plus abondant chez ce dernier.

En outre, l'afflux chloruré est aussi plus important si la concentration générale du chlorure de sodium dans l'organisme est plus élevée (1).

Enfin, comme je l'ai aussi reconnu avec L. Gaillard, les autres chlorures que le chlorure de sodium ne jouent pas le même rôle de régulation (2), car si l'on injecte dans le péritoine une solution hypertonique de chlorure de potassium, ou de magnésium, ou même de lithium, elle provoque l'afflux dans la séreuse de chlorure de sodium, tout comme une substance non chlorurée, au lieu de ne déterminer que la simple résorption du chlorure introduit, comme il arrive avec le chlorure de sodium (3). On doit remarquer à ce propos que la molécule de chlorure de lithium est plus petite que celle du chlorure de sodium : ce n'est donc pas la petitesse moléculaire qui intervient dans l'afflux du

1. Ch. ACHARD et L. GAILLARD, « Rétention locale des chlorures provoquée par l'injection d'autres substances », *Arch. de méd. expériment.*, janv. 1904, p. 40 ; « Expériences sur les troubles de la régulation osmotique », *Ibid.*, nov. 1905, p. 669.

2. Ch. ACHARD, « La rétention locale du chlorure de sodium provoquée par les troubles de la composition des humeurs », *Rev. de méd.*, oct. 1911, p. 5.

3. Nous verrons aussi plus loin que le chlorure de potassium et le chlorure de calcium se comportent tout autrement que le chlorure de sodium dans les rétentions chlorurées hypotigènes.

chlorure de sodium, mais bien sa concentration plus élevée dans le plasma sanguin.

Tous ces échanges se font en vertu des lois physiques : l'eau va du milieu le moins concentré au plus concentré ; le chlorure va du milieu où il est plus concentré à celui où il l'est moins ; la substance introduite de même. Plus est grand l'écart, plus rapide est le courant. Il n'y a pas à invoquer dans cet ensemble de phénomènes régulateurs une force vitale mystérieuse. Mais l'effet physiologique n'en est pas moins une défense de l'organisme. Il aboutit à une régulation à la fois physique et chimique, puisqu'elle tend à rétablir dans le milieu anormal, créé par l'expérimentateur, une composition chimique voisine de la normale.

Le rôle tout particulier du chlorure de sodium dans les échanges à travers les membranes semble ressortir de certains faits physico-chimiques. On sait que les ions d'une molécule, quand ils diffusent vers une solution qui leur offre des ions d'échange, passent avec une vitesse inégale. Quand cette solution contient du chlorure de sodium, l'anion de la molécule passe avec une vitesse qui est en raison inverse de sa valence. Or la concentration décinormale du liquide en chlorure de sodium, qui est à peu près celle des milieux internes, serait la plus favorable au transport rapide des ions mono- et bivalents, qui sont les plus répandus dans l'organisme (1).

2. — Rôle cytophylactique du chlorure de sodium.

Cette régulation saline des milieux vitaux me paraît avoir pour utilité principale de sauvegarder la morphologie cellulaire. En étudiant avec Loeper *in vitro* et avec Paiseau *in vivo* l'action des solutions simples de diverses substances cristalloïdes sur les cellules de l'organisme, nous avons reconnu que ce sont les solutions de chlorure de sodium qui, à taux équimoléculaire, conservent le mieux les aspects histologiques des éléments. De même avec Louis Ramond, nous avons vu que les cellules, altérées par un séjour préalable dans des liquides toxiques, peuvent reprendre une partie de leurs apparences normales dans une solution isotonique de chlorure de sodium (2).

1. W. MESTREZAT et Y. GARREAU, « Rôle probable du chlorure de sodium dans les échanges ioniques entre le sang et les tissus », *C. R. de la Soc. de biol.*, 23 mai 1925, t. 92, p. 1439.

2. Ch. ACHARD et M. LOEPER, « Résistance cellulaire aux solutions isotoniques de diverses substances », *C. R. de la Soc. de biol.*, 26 mars 1904, p. 556 ; — Ch. ACHARD et G. PAISSEAU, « Altérations cellulaires produites par les grandes injections de solutions hypotoniques », *Ibid.*, p. 558 ; — Ch. ACHARD et Louis RAMOND, « Action favorable des solutions salines isotoniques sur les altérations cellulaires dues à la tonolyse et à la toxolyse », *Ibid.*, 13 mai 1905, p. 803.

Il est intéressant, sous ce rapport, de comparer, pour les différentes sortes de membranes vivantes, la façon dont elles sont préalablement adaptées aux variations du liquide qui les baigne et le mode de la régulation saline qui se fait à travers elles (1).

Les séreuses sont à la fois les plus simples par leur structure, les plus proches des membranes inertes employées pour la dialyse, et les moins bien adaptées à des variations de leur contenu, car les sérosités qu'elles renferment ne subissent jamais, à l'état normal, de modifications importantes et rapides dans leur composition physico-chimique : or nous venons de voir que le rétablissement de la composition saline s'y faisait aisément et rapidement.

Une membrane muqueuse comme celle de l'intestin est adaptée à des variations brusques et considérables du liquide qui la baigne, car le contenu intestinal varie beaucoup suivant les ingestions alimentaires, les sécrétions glandulaires, les fermentations digestives ; de plus, sa structure est complexe : ce n'est pas seulement un organe d'absorption, elle renferme aussi un appareil glandulaire dont la réaction peut venir modifier le contenu de l'intestin. Or les échanges ne se font plus ici avec la même simplicité qu'à travers la membrane séreuse. Si l'on injecte dans une anse intestinale isolée une solution hypotonique d'une substance non chlorurée, elle se comporte différemment suivant sa nature : il est des substances qui s'absorbent toujours sans délai : telles sont l'urée, l'alcool ; il en est d'autres, qui, au-dessous d'une certaine concentration, ne s'absorbent guère, de sorte que la solution hypotonique introduite se concentre dans l'anse intestinale jusqu'à ce qu'elle atteigne le seuil de passage, l'eau se résorbant pendant ce temps d'une façon prédominante. De plus, on constate que l'afflux chloruré est moindre que dans la séreuse ; ainsi la régulation saline se fait moins bien, alors

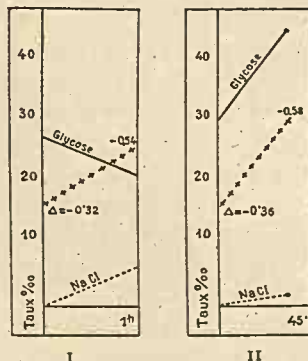


FIG. 44. — Concentrations comparées, au bout de une heure, d'une solution hypotonique de glycose introduite dans le péritoine (cobaye) et dans une anse intestinale (lapin). Dans le péritoine (I), la concentration moléculaire totale se rétablit surtout par l'afflux de chlorure de sodium et le taux de glycose diminue. Dans l'anse intestinale (II), la concentration moléculaire totale se rétablit aussi, mais l'afflux de chlorure de sodium est très faible, et c'est le taux de glycose qui s'élève par résorption d'eau.

1. Ch. ACHARD et L. GAILLARD, « Sur la transsudation de chlorures provoquée par l'injection d'autres substances dans les séreuses et dans les muqueuses », *C. R. de la Soc. de biol.*, 14 mai 1904, p. 811 ; — Ch. ACHARD et A. LEBLANC, « La concentration des solutions dans l'intestin. Les seuils d'absorption », *Ibid.*, 30 juin 1923, t. 89, p. 302.

qu'elle est moins nécessaire à l'intégrité de cellules plus résistantes par suite de leur structure et de leur adaptation.

Si maintenant on envisage une membrane glandulaire, destinée à la sécrétion, telle que la paroi des tubes contournés du rein, adaptée à subir le contact d'une urine très variable quant à ses caractères physico-chimiques, à sa concentration moléculaire, au taux des divers principes normaux ou accidentels qu'elle élimine, on constate qu'elle n'est pas non plus traversée avec la même simplicité que la séreuse. Il s'y fait une concentration de la plupart des substances du sang ; les unes ont un seuil de passage, les autres n'en ont pas. Admettrait-on même, comme le veut une théorie, un échange moléculaire avec résorption des molécules venues de glomérule, qu'il ne saurait être question d'une véritable régulation saline. Peut-être la bordure en brosse des cellules rénales et le plateau strié de l'épithélium intestinal jouent-ils un rôle protecteur pour ces éléments contre les modifications du liquide avec lequel elles sont en contact. Toujours est-il que la régulation chlorurée paraît se faire le mieux là où les éléments anatomiques sont le moins bien adaptés aux variations physico-chimiques.

Ce que je viens de dire du rôle *protecteur* ou *cytophylactique* du chlorure de sodium à l'égard des éléments anatomiques ne s'applique d'ailleurs qu'à la morphologie cellulaire et ne concerne que les solutions simples d'une seule substance. Car il est certain que des solutions mixtes de plusieurs substances (sels, glycose, colloïdes visqueux) peuvent avoir une influence encore meilleure sur le maintien de la structure et surtout sur les fonctions des éléments. J'en ai déjà parlé au chapitre des mélanges minéraux (p. 206) (1).

Dans la hiérarchie des réactions défensives de l'organisme, la sauvegarde de la structure paraît devoir primer celle de la fonction, dont elle est la condition primordiale. Aussi est-il intéressant de voir apparaître en première ligne la réaction qui assure le mieux le maintien de la structure.

3. — Rôle antitoxique du chlorure de sodium.

Le chlorure de sodium a peut-être un *pouvoir antitoxique*. Si l'on injecte à un animal ce sel en même temps que des poisons, on ralentit le pouvoir de ces derniers, d'après les expériences de Lesné et Ch. Richet

1. De ce fait peuvent être rapprochées les constatations faites par A. DUTHOIT (« De l'action sur différents microbes du chlorure de sodium à 9 0/00 », Soc. de biol. de Lille, 16 juin 1923, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 89, p. 548 ; « Action sur différents microbes du chlorure de sodium à divers taux de concentration », *Ibid.*, p. 550 ; « De l'action sur différents microbes du chlorure de sodium seul ou associé à d'autres sels », *Ibid.*, p. 553) : des microbes meurent en six heures dans l'eau salée pure, sans doute à cause des phénomènes osmotiques qui se produisent ; mais ils ont une survie considérablement plus longue dans le liquide de Ringer.

fil (1). Mais c'est la dilution du poison dans l'eau retenue par le chlorure en excès qui en est vraisemblablement la cause. Cette action, d'ailleurs, n'a rien de spécifique et d'autres corps tels que l'urée, les sucres, l'exercent de même.

4. — Rôle du chlorure de sodium dans les divers échanges.

Le chlorure de sodium intervient dans le maintien de la *pression artérielle*. L'ingestion de sel, d'après les recherches de Laufer, d'Ambard et Beaujard (2) élève cette pression, probablement en augmentant la masse du sang, par suite de l'afflux d'eau dans les vaisseaux pour diluer le sel en excès.

La *teneur en eau* de l'organisme est liée aux échanges chlorurés, de sorte que ceux-ci ont une action sur le poids du corps. La suppression du sel alimentaire diminue le poids, comme l'ont vu Klein, Verson et Belli ; pendant le jeûne, de petites doses de sel ingérées élèvent la teneur en eau des tissus.

Cette action sur le poids est indirecte et s'exerce par l'intermédiaire de l'eau. Il ne semble pas, en tout cas, que le sel ait une action directe sur le métabolisme des graisses et puisse intervenir dans l'obésité ou la maigreur. Il faut chez l'homme une dose de 20 grammes de sel pour diminuer l'absorption des graisses par action purgative.

L'action du chlorure de sodium sur les *albumines* paraît plus directe. Hallion et Carrion (3) ont fait voir que la teneur du plasma en chlorure de sodium influence la coagulabilité des albumines du sang ; mais il faut pour cela injecter des doses considérables de solutions très hypertoniques, c'est-à-dire opérer dans des conditions qui sortent des limites étroites entre lesquelles peuvent varier les chlorures dans l'organisme, tant à l'état normal que pathologique.

On sait aujourd'hui que la concentration saline abaisse la pression osmotique des protéines.

1. Ed. LESNÉ et Ch. RICHEL fils, « Des effets antitoxiques de l'hyperchloruration », *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 mars 1903, p. 371 ; « Des effets antitoxiques de l'urée et des sucres », *Ibid.*, 9 mai 1903, p. 371.

D'après A. Gautier, le chlorure facilite l'élimination de divers produits de désassimilation qui s'unissent à lui : urée, amides complexes, leucomaines et, chez les diabétiques, glycose. Il compare cette action au salage de la viande qui élimine en partie les substances extractives sous forme de saumure.

2. AMBARD et BEAUJARD, « Hypertension artérielle et rétention chlorurée », *C. R. de la Soc. de biol.*, 20 févr. 1904, p. 317 ; « Causes de l'hypertension artérielle », *Arch. génér. de méd.*, 1904, p. 520.

D'après A. SELIG (*Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap.*, 1909, Bd 11), la solution de NaCl à 9 0/0 élève la pression plus que les solutions de glycose à 20 et 50 0,00. La solution de Ringer ne l'élève pas.

3. HALLION et CARRION, « A propos de l'influence de la chlorurémie sur l'albuminurie. Théorie osmotique, théorie humorale », *C. R. de la Soc. de biol.*, 14 nov. 1903, p. 1318.

En donnant à des chiens de fortes doses de sel marin, Voit, Bischoff, puis Weiske et Feder (1) ont noté une augmentation des *échanges azotés* avec accroissement de l'azote urinaire. Belli, en abaissant au contraire la ration quotidienne de sel de 6 grammes à 0^{gr},60, a vu se produire un excès de spoliation azotée dans les premiers jours, atteignant environ 10 grammes en dix jours, puis le retour de l'azote urinaire à son taux normal, dès que la dose initiale de sel était reprise.

Divers expérimentateurs ont recherché l'influence que peut avoir sur la santé générale l'addition d'une certaine quantité de sel à la ration alimentaire. Boussingault, en 1848, avait remarqué que des vaches, ayant reçu pendant treize mois des aliments additionnés de sel, montraient plus de vivacité et avaient un poil plus luisant que d'autres prises comme témoin ; mais ni la chair musculaire ni la graisse n'étaient chez elles augmentées de poids. De Béhague et Baudement, chez 6 bœufs soumis pendant soixante-six jours à des alternatives de régime avec et sans sel, observèrent que, sous l'influence du sel, l'appétit augmentait, mais que le poids s'accroissait moins que pendant le régime dépourvu de sel. Kuhn conclut qu'une dose modérée de sel (4 à 8 grammes de sel par 100 kilogrammes de poids vif) ajoutée aux aliments n'augmente chez les animaux de boucherie ni la viande, ni la graisse, ni le lait, mais régularise et accélère tous les phénomènes physiologiques (2). Il est admis généralement que le sel améliore les qualités comestibles de la viande et c'est à lui qu'on attribue la chair plus savoureuse des moutons dits de pré-salé.

A doses moyennes, d'après Gabriel et Dapper (3), le sel ne produit presque aucun effet sur les échanges organiques, chez les sujets sains.

En ce qui concerne la lactation, chez la femme, je n'ai pas, avec Paiseau, observé de modification bien appréciable de la teneur du lait en chlorure à la suite de l'ingestion quotidienne d'un supplément de 10 grammes de sel pendant plusieurs jours consécutifs.

1. BISCHOFF. « Einfluss des Kochsalzes auf die Harnstofflenkung », *Ann. der Chem. u. Pharm.*, 1853, Bd 88, p. 109. — WEISKE et FEDER, *Zeitschr. f. Biol.*, 1895, p. 421.

2. BOUSSINGAULT, « Recherches entreprises pour déterminer l'influence que le sel ajouté à la ration exerce sur le développement du bétail », *Ann. de chimie et de phys.*, 1847, t. 19, p. 117 ; t. 20, p. 113 ; 1848, t. 22, p. 116 ; — DE BÉHAGUE et E. BAUDEMONT, « Expér. sur l'emploi du sel dans l'alimentation du bétail », *Bull. de la Soc. nat. et centr. d'Agriculture*, 1849-50, t. 5, p. 465 ; — J. KUHN, *Tr. de l'alimentation des bêtes bovines*, Trad. franç., Paris, 1873, p. 148.

Suivant divers auteurs, le sel excite l'aptitude génésique et la privation du sel l'affaiblit. Bernard Palissy a dit que « le sel entretient l'amitié entre le mâle et la femelle ». (J.-A. BARRAL, *Statique chimique des animaux appliquée spécialement à la question de l'emploi agricole du sel*, Paris, 1850, p. 406.)

3. L. GABRIEL, « Ueber die Wirkung des Kochsalzes auf Verdaulichkeit und Umsetzung des Eiweisses », *Zeitschr. f. Biol.*, 1892, N. F., Bd 11, p. 554 ; — G. DAPPER, « Ueber den Einfluss der Kochsalzquellen auf den Stoffwechsel des Menschen », *Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd 30, p. 376.

5. — Effets expérimentaux des injections salines.

En injection intra-veineuse, les phénomènes observés dépendent de la concentration de la solution. La solution isotonique à 9,1 0/00 est, d'une façon générale, très bien tolérée; très rapidement un équilibre s'établit par le fonctionnement des émonctoires et l'élimination devient égale à l'introduction; dans ces conditions, ce **lavage du sang**, comme l'ont appelé Dastre et Loye (1), est dépourvu de toxicité, pourvu que les reins fonctionnent bien et que la vitesse d'injection ne dépasse pas une certaine limite, au delà de laquelle surviennent des accidents; cette limite est de 3^{cm}3,05 par minute et par kilogramme pour le lapin, de 0^{cm}3,7 pour le chien. Si la quantité retenue par l'organisme, pour une raison quelconque, excède l'élimination, l'animal meurt et l'on trouve à l'autopsie du liquide dans toutes les séreuses et des poumons œdémateux qui ressemblent à ceux des noyés.

D'après H. Roger (2), la mort survient chez le lapin quand la rétention du chlorure de sodium dépasse 0^{gr},78 par kilogramme; aucun trouble grave n'apparaît au-dessous d'une rétention de 0^{gr},52. Quand on injecte une solution hypertonique au lapin, tant que la dose injectée reste inférieure à 4 grammes, l'animal peut s'en défaire par l'élimination rénale en vingt-quatre heures; parfois même il excrète alors un excès de chlorure. Au-dessus de 5 grammes l'animal fait de la rétention, et si l'on continue l'injection jusqu'à ce que mort s'ensuive, on observe une période d'excitation fonctionnelle du rein suivie d'une période d'épuisement.

Les solutions très concentrées sont bien plus toxiques en injections intra-veineuses: le lapin est tué en quelques instants par une solution à 70 0/0, à la dose de 4 grammes par kilogramme; le chien, par une dose de 3^{gr},40 par kilogramme. Il se produit une élévation considérable de la pression artérielle, suivie d'une chute terminale, en même temps qu'une forte élévation de température, rappelant la **fièvre saline** observée chez l'homme après les injections salines (F. Figuiera, Hallion et Carrion). Il semble qu'il ne s'agisse pas à proprement parler de phénomènes d'intoxication; comme nous l'avons vu avec Paiseau (3), il s'agit surtout de lésions cellulaires dues à l'hypertonie (**tonolyse**) et qu'on observe de même avec des solutions équimoléculaires d'autres corps (4).

1. A. DASTRE et P. LOYE, « Le lavage du sang », *Arch. de physiol.*, 1888, II, p. 93; « Nouvelles recherches sur l'injection d'eau salée dans les vaisseaux », *Ibid.*, 1889, p. 253.

2. H. ROGER, « Action du chlorure de sodium sur la sécrétion rénale », *Presse médic.*, 1^{er} nov. 1913, p. 885.

3. Ch. AGHARD et G. PAISSEAU, « Tonolyse cellulaire par injections massives de solutions diversement concentrées », *Arch. de méd. expériment.*, juill. 1905, p. 423.

4. Dans les intoxications expérimentales par le sel ingéré, on constate princi-

Enfin, si l'on injecte dans les veines de lapins de grandes quantités de solution hypotonique de chlorure de sodium jusqu'à produire la mort, on voit se former des hydropisies et s'abaisser la concentration des humeurs, tandis que les tissus montrent les altérations de la tonolyse en milieu hypotonique.

6. — Les intoxications par le sel chez l'homme.

Chez l'homme sain, on n'observe guère d'accidents avec les fortes doses de sel, parce que la soif intense qui résulte de l'élévation de la concentration des humeurs vient augmenter les ingestions liquides et diluer le sel, en même temps que les reins l'éliminent rapidement.

Par ingestion, les accidents ne commencent que vers les doses de 3 grammes par kilogramme, d'après Maurel. Si la dose est prise en solution concentrée, par exemple 30 à 40 grammes dans un verre d'eau, elle provoque une irritation de l'estomac et de l'intestin, suivie d'effets purgatifs. Cette dose, répétée, peut déterminer une inflammation gastro-intestinale avec vomissements, coliques et diarrhée. D'après Rabuteau, à petites doses, au contraire, le chlorure de sodium serait un constipant.

Enfin, si l'on introduit dans l'organisme une quantité massive de chlorure de sodium, comme il arrive dans des cas assez rares d'empoisonnement chez des sujets qui avalent 250 à 500 grammes de sel, la mort survient, moins par action vraiment toxique que par le taux excessif de la concentration des humeurs ⁽¹⁾.

Wideröhe ⁽²⁾ a calculé qu'il faudrait injecter en solution isotonique de chlorure de sodium, 5 litres par jour pour tuer un homme de 65 kilogrammes.

Expérimentalement, A. Goubeaux ⁽³⁾, en introduisant du sel dans l'estomac de chiens dont il liait ensuite l'œsophage pour empêcher le vomissement, observa qu'une dose équivalente à $\frac{1}{400}$ de poids du corps

palement des lésions irritatives et nécrotiques produites par action locale sur le tube digestif, des altérations profondes des centres nerveux et des reins et de l'œdème pulmonaire. — C.-P. FALCK, *Virchow's Arch.*, Bd 56, p. 318; — HEINTZ, *Ibid.*, Bd 122, p. 110; — Novi, *Pflüger's Arch.*, Bd 48, p. 320; — Van GORRUM, *Inaug. Dissert.*, Amsterdam, 1886; — G. LÉVI, *Centralbl. f. allgem. Pathol.*, 1895, p. 469.

1. COMBS, *Lancet*, 15 juill. 1905. Il s'agit d'une injection sous-cutanée de 115 gr. de NaCl faite par erreur à une opérée; les globules rouges du sang étaient crénelés, par suite de l'hypertonie du plasma; — H. BROOKS, « A case of fatal NaCl poisoning with a brief study of the effects of the excessive administration of salt on the tissue », *Arch. of int. Med.*, 15 nov. 1910, p. 577. Il s'agit d'un lavement composé par mégarde d'une solution concentrée de sel.

2. S. WIDERÖHE, « Welche Organveränderungen bewirken grosse subcutane Kochsalzinfusionen? », *Berl. klin. Wochenschr.*, 4 juill. 1910, p. 1275.

3. A. GOUBEAUX, « Du sel marin et de la saumure », *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1856, t. 43, p. 152.

amenait la mort en douze heures avec des convulsions suivies de prostration ; chez le cheval, la dose mortelle était, dans les mêmes conditions, de $\frac{1}{200}$ du poids du corps.

Ch. Richet (1), d'après des expériences d'injection de solutions concentrées dans les veines ou sous la peau, évalue la toxicité du sel à 3 grammes par kilogramme.

On connaît quelques cas de ce genre chez l'homme : on observe alors des symptômes gastro-intestinaux, douleurs, vomissements, diarrhée ; à l'autopsie, on trouve des lésions irritatives du tube digestif.

Dabney-Palmer (2) cite, d'après Taylor, le cas d'une jeune femme qui, ayant avalé en guise de vermifuge une demi-livre (220 grammes) de sel, fut prise deux heures après d'accidents graves, de paralysie généralisée et mourut quelques heures plus tard malgré un lavage d'estomac. Christison a vu survenir aussi la mort en vingt-quatre heures chez un homme qui avait avalé une livre (450 grammes) de sel.

1. Ch. RICHTET, « De l'action du chlorure de sodium à haute dose », *C. R. de la Soc. de biol.*, 1882, p. 363.

2. J. DABNEY-PALMER, « Sodium chloride as a remedial agent », *Merck's Arch.*, déc. 1903, p. 406.

CHAPITRE II

PATHOLOGIE

Les troubles pathologiques de l'équilibre chloruré sont, au moins théoriquement, de deux sortes.

Les uns consistent en une modification, en plus ou en moins, de la teneur des milieux vitaux en chlorure de sodium ; c'est l'hyper- ou l'hypo-chloruration vraie. Les autres, beaucoup plus importants, consistent en l'augmentation ou la diminution anormale de la quantité totale de chlorure de sodium qui se trouve dans l'ensemble de l'organisme ; en pareil cas, l'eau qui est le véhicule du chlorure subit des variations parallèles, de sorte que la concentration du chlorure de sodium dans les humeurs et l'isotonie de ces humeurs se maintiennent à peu près normales, et ce qui est modifié, c'est le volume de la masse hydrochlorurée de l'organisme. C'est ce qui constitue les états opposés de pléthore hydrochlorurée et de déshydratation chlorurée ou déshydrochloruration, états morbides très fréquents et dont l'étude est fort importante.

I

TROUBLES DU TAUX DE CHLORURATION DES HUMEURS

A. — *Hyperchloruration vraie.*

Il est très rare d'observer dans les milieux internes un excès notable du taux de chlorure de sodium. Le plus souvent, en effet, quand la quantité totale de sel tend à s'accumuler dans l'organisme parce que l'excrétion est insuffisante, ou l'ingestion trop forte, l'organisme trouve assez d'eau dans ses réserves et dans les boissons pour que le jeu du mécanisme régulateur dilue le sel à la concentration normale et déverse

le liquide salin qui en résulte dans le système lacunaire, en dehors des vaisseaux, de sorte qu'il ne se produit pas d'hyperchlorémie.

Toutefois, si l'organisme reçoit une quantité massive de chlorure de sodium comme dans les cas rares d'empoisonnement par le sel, signalés plus haut, l'organisme n'a pas assez d'eau disponible et n'en trouve pas assez vite dans les boissons pour diluer ce sel, la concentration moléculaire s'élève à des taux excessifs et la mort peut s'ensuivre.

C'est aussi ce qu'on observe expérimentalement chez l'animal avec les doses massives de solutions hypertoniques de sel injectées dans les veines ; il en résulte un excès de concentration moléculaire du sang et les lésions cellulaires de tonolyse hypertonique.

Sous le nom de *rétention chlorurée sèche*, Ambard et Beaujard (1) ont étudié des cas de sclérose rénale dans lesquels se produit une rétention chlorurée avec hyperchlorémie sans œdèmes ; le taux du chlorure de sodium pourrait s'élever alors à 15 à 18 0/00, et c'est à peine si la balance indique une légère variation de poids pour des « décharges ou des surcharges chlorurées importantes ». Widal et Lemierre, Kovesi et Roth-Schultz ont signalé des exemples de cette rétention chlorurée sèche. L'étude de ces cas est difficile et exige des bilans d'entrées et de sorties très exactement établis pour le chlorure de sodium et pour l'eau. Chez un sujet qui retient du chlorure au taux de 15 0/00, pour chaque kilogramme d'eau retenue, il y a au moins 8 grammes de chlorure de plus qu'il ne faudrait ; on est donc obligé d'admettre que la rétention chlorurée non seulement entraîne une rétention d'eau, mais encore augmente la concentration de tout le milieu intérieur en chlorure. Mais en raison de la grande masse de liquide extra-vasculaire, une variation de la chlorémie de 0^{gr},50 à 1 gramme peut expliquer aisément des pertes de 15 à 30 grammes de chlorure sans qu'il y ait diminution de la masse liquide.

Léon Blum et van Caulaert (2), en étudiant les modifications sanguines dans cette rétention chlorurée sèche, à des taux d'ailleurs peu élevés, ont trouvé le sang plus riche en chlore (4^{gr},8 0/00 au lieu de 3^{gr},5) et plus pauvre en sodium (2^{gr},4 au lieu de 3^{gr},3). Le taux du chlore est également accru dans les humeurs et tissus. L'organisme subit une déshydratation. Le régime déchloruré fait disparaître ces altérations. Suivant la théorie de ces auteurs, il y aurait élimination insuffisante de chlore et excessive de sodium par le rein malade.

1. L. AMBARD et E. BEAUJARD, « La rétention chlorurée sèche », *Sem. médic.*, 22 mars 1905, p. 133 ; — L. AMBARD, *Les rétentions chlorurées dans les néphrites interstitielles*, Thèse de Paris, 1905 ; — KOVESI et ROTH-SCHULZ, *Pathologie und Therapie der Niereninsufficienz*, 1904.

2. LÉON BLUM et VAN CAULAERT, « Le mécanisme de la rétention chlorurée sèche », *Bull. et Mem. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 10 juill. 1925, p. 1175.

B. — Hypochloruration vraie.

L'hypochloruration vraie n'est pas non plus facile à réaliser. Dans les maladies aiguës, il est fréquent d'observer, à la convalescence, une décharge importante de chlorure par l'urine, mais il s'agit de chlorures accumulés avec l'eau dans les tissus pendant la maladie et non d'une soustraction de chlorures aux tissus et aux humeurs. Plus durable serait le trouble décrit par J. Teissier et Paul Courmont⁽¹⁾ sous le nom de *diabète insipide hyperchlorurique*, dans lequel les tissus semblaient avoir perdu la capacité de fixer le sel ingéré ; mais il y avait déshydratation des tissus, de sorte qu'il s'agissait encore, non de déchloruration vraie, mais de déshydratation saline.

Chez certains brightiques atteints d'œdèmes irréductibles et soumis au régime déchloruré, j'ai vu parfois, avec Ribot et Feuillié, des taux de chlorure de sodium inférieurs à la normale dans le sang et le seuil de l'élimination rénale était également abaissé.

Expérimentalement, si l'on injecte, comme je l'ai fait avec Paiseau, dans les veines du lapin, de grandes quantités de solutions hypotoniques de chlorure de sodium jusqu'à produire la mort, on voit se former des hydropisies et s'abaisser la concentration moléculaire et la teneur des humeurs en chlorure, en même temps que les tissus montrent les altérations de la tonolyse hypotonique. Ces mêmes résultats s'obtiennent, d'ailleurs, avec toutes solutions hypotoniques d'autres substances.

Dans la *mort par submersion*, l'eau qui pénètre dans le poumon est absorbée dans le sang et, la régulation cessant, le sang du cœur gauche se trouve modifié dans sa composition. Carrara en a tiré parti pour le diagnostic médico-légal en recherchant par la cryoscopie la dilution du sang dans le cœur gauche par comparaison avec le sang du cœur droit, quand la submersion avait lieu dans l'eau douce, et inversement, l'accroissement de la concentration moléculaire du sang dans le cœur gauche en cas de submersion dans l'eau de mer. Mais l'asphyxie par elle seule peut produire une augmentation de concentration du sang dans le cœur droit. Aussi Gettler et Yamakami préfèrent-ils à la cryoscopie le dosage du chlore : on trouve plus de chlorure dans le cœur droit que dans le gauche si la submersion a eu lieu dans l'eau douce et plus de chlorure dans le cœur gauche si elle a eu lieu dans l'eau salée⁽²⁾.

Ces différences ne se trouvent, d'ailleurs, que si la mort a eu lieu sous

1. J. TEISSIER et Paul COURMONT, « Élimination des chlorures et fonctionnement rénal dans un cas de néphrite interstitielle (diabète insipide hyperchlorurique) », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 6 mai 1904, p. 445 ; — J. NICOLAS, « Sur un nouveau cas de diabète hyperchlorurique », *Lyon médic.*, 4 août 1907.

2. M. CARRARA, *Arch. per le sc. med.*, 1901, vol. 25, p. 71 et *Arch. ital. de biol.*, 1901, t. 35, p. 349 ; — K. YAMAKAMI, *The Tohoku Journ. of exper. Med.*, 30 avril 1923, vol. 4, n° 1.

l'eau, et non sur les cadavres plongés dans l'eau après la mort, ce qui leur donne une haute valeur en médecine légale.

En somme, à l'état pathologique, la rupture de l'équilibre chlorosodique n'est pas très fréquente et n'atteint pas une grande amplitude.

D'après les recherches de Léon Blum, l'hypochlorémie se rencontre à un degré léger dans les états hydripigènes avec une natrémie variable. Le rapport $\frac{\text{Na}}{\text{Cl}}$, normalement de 1,3 à 1,4, augmente; une partie du sodium est à l'état de bicarbonate et, en cas d'hydratation prononcée, une partie qui peut atteindre 30 0/0 est colloïdale.

Dans le diabète acidotique, l'hypochlorémie peut descendre à 2^{gr},68 et 2^{gr},51 0/00; le chlore s'élimine en excès sans s'emmagasiner dans les globules, et il ne se trouve dans le sang qu'en partie ultrafiltrable et non plus en totalité comme à l'état normal. Quant au sodium libéré, il est entièrement ultra-filtrable et passe dans les tissus, car lorsque l'acidose disparaît par l'action de l'insuline, il afflue dans le sang.

Enfin l'hyperchlorémie, comme nous l'avons indiqué plus haut, se rencontre dans la rétention chlorurée sèche avec l'hyponatrémie, ce qui abaisse le rapport $\frac{\text{Na}}{\text{Cl}}$.

II

TROUBLES DE LA MASSE HYDRO-SALINE

Autant il est rare de constater dans les milieux internes des modifications importantes de la concentration chlorurée, autant, au contraire, il est fréquent d'observer en clinique des troubles qui portent sur la répartition de la masse hydrochlorurée dans l'organisme et sur le partage du liquide salin qui forme dans le système lacunaire une réserve flottante, de volume très variable suivant les circonstances.

A. — Pléthore hydro-saline.

1. — Moyens d'appréciation.

La pléthore hydro-saline, qui est le plus commun de ces troubles pathologiques, ne saurait être évaluée ni par le dosage du chlore dans le plasma ni par la mesure du point cryoscopique du sérum, qui lui est assez

exactement parallèle, puisqu'il ne s'agit pas d'une hyperchlorémie, d'une accumulation de chlorure dans le sang, mais bien d'une rétention à la fois de chlorure et d'eau équivalente en proportion telle que le taux salin des milieux internes demeure à peu près normal.

Le *bilan des entrées et des sorties* du chlorure de sodium serait évidemment le moyen le plus rigoureux d'évaluer la rétention chlorurée. Il comporte des dosages de chlorure de sodium dans la ration alimentaire et dans les excréctions, c'est-à-dire presque exclusivement dans l'urine ; mais ce sont là des recherches assez délicates en pratique et qui, souvent, ne donnent pas une sécurité parfaite, car les aliments de la ration ne sont pas toujours très rigoureusement dosés, ni consommés en totalité, et les urines non plus ne sont pas toujours très exactement recoltées.

Aussi convient-il plutôt de grossir les résultats par l'artifice de la *chlorurie provoquée* qui nous a servi, dans nos recherches avec Loeper et Laubry (1), et qu'avaient employé, mais seulement pour tenter une exploration fonctionnelle du rein, H. Claude et Mauté sous le nom de chlorurie alimentaire. On donne par la bouche 10 grammes de sel, ou bien on les injecte à l'état de sérum artificiel, et l'on recherche comment ils s'éliminent au bout de vingt-quatre heures et au besoin les jours suivants.

On peut encore, et cette pratique paraît la plus exacte, continuer pendant plusieurs jours l'ingestion de la dose supplémentaire de sel ; on voit alors, comme c'est la règle pour toute substance qui s'accumule en rétention dans l'organisme, le rythme en échelons dont nous avons parlé plus haut. La masse liquide, retenue pour une chloruration donnée, varie suivant les malades, de même que la courbe des échelons. Ces variétés ont été décrites en détail par Pasteur Vallery-Radot. Elles rappellent ce qu'on voit et ce que nous avons signalé avec Clerc et Paiseau dans la rétention du bleu de méthylène et de l'urée. La seule particularité qui mérite d'être relevée, pour le chlorure de sodium, c'est qu'il y a pour lui un seuil d'élimination rénale, et qu'on peut se demander ce que devient ce seuil pendant que la rétention se produit. Or, on n'observe pas toujours, comme on serait tenté de le croire, une élévation du seuil rénal et de la chlorémie : c'est même parfois tout le contraire, et j'ai signalé avec A. Ribot et Feuillié, des cas d'hypochlorémie avec une rétention hydro-saline irréductible : preuve nouvelle qu'on ne saurait chercher ni dans la teneur du sang en chlorure, ni dans la valeur de la constante chloruro-sécrétoire du rein, une mesure ou même un indice de la rétention du chlorure de sodium.

Une autre méthode qui permet d'apprécier moins directement mais plus simplement la rétention chlorurée est la *méthode des pesées*, ima-

1. Ch. ACHARD, « Sur la recherche de la rétention des chlorures », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 9 oct. 1903, p. 1001.

ginée par Chauffard (1) pour suivre les variations des hydropisies et appliquée aux œdèmes brightiques par Widal et Lemierre. Le poids des malades mesure, en réalité, la rétention de l'eau, mais celle-ci est presque toujours étroitement liée à celle du chlorure de sodium et c'est, d'ailleurs, la masse hydro-saline retenue qui importe surtout au clinicien. C'est un excellent moyen, qui vaut surtout par sa simplicité, chez les cardiaques, les brightiques, les cirrhotiques. Mais c'est principalement quand les écarts de poids sont importants et qu'ils sont assez notables dans un temps relativement court, que la balance peut donner des renseignements précis sur la rétention, car l'amaigrissement ou l'engraissement peuvent intervenir à la longue et modifier le poids. D'autre part, en clinique, les pesées servent plutôt à surveiller les variations de la rétention qu'à révéler son existence et à la mesurer, car lorsque le sujet est observé par le clinicien, les premières pesées déjà correspondent à l'état morbide et l'on ne peut toujours savoir quel était exactement le poids initial à l'état de santé. Enfin, il peut se produire dans cet organisme malade des rétentions locales de chlorure, par afflux momentané d'eau salée qui ne provient pas des ingestions, mais est momentanément emprunté aux milieux internes. En l'absence de nouvel apport dans l'organisme, le poids n'est nullement influencé par ce simple déplacement d'une partie de la masse liquide qui forme la réserve flottante.

J'ai signalé des faits de ce genre, chez l'homme, à la suite d'une véritable expérience clinique : par exemple, chez une femme cirrhotique dont l'ascite avait à peu près complètement disparu, l'injection d'une petite quantité de solution concentrée d'urée fut suivie d'un accroissement rapide et considérable du liquide pendant quelques heures. Lemierre a cité des cas où, après ponction d'ascite chez des malades œdémateux, l'ascite s'était reproduite aux dépens du liquide d'œdème qui s'était résorbé.

En somme, pour apprécier la rétention hydro-saline, il y a tout avantage à combiner la méthode des pesées successives avec l'épreuve de la chlorurie alimentaire.

2. — Étude clinique.

I. — RÉTENTION SALINE DANS LES MALADIES AIGÜES.

La rétention hydro-saline se produit dans de multiples circonstances et sous des aspects cliniques très variés.

1. A. CHAUFFARD, *Sem. médic.*, 17 juill. 1901 ; « Évolution et modes de guérison des ascites cirrhotiques », *Ibid.*, 1902, p. 177 ; — WIDAL et JAVAL, *Soc. médic. des hôpit.*, 26 juin 1903 ; — WIDAL, *Arch. génér. de méd.*, 1904 ; — J. COURMONT et GENET, « Importance de la pesée journalière des malades en puissance d'ana-

Elle existe très souvent à la *période d'étal* des maladies aiguës (1). C'est dans la pneumonie, où elle est fréquente et prononcée, qu'elle a tout d'abord été signalée par Redentbacher (1850). Puis Vogel l'a trouvée dans nombre de maladies aiguës. On la rencontre, en effet, dans les pleurésies, les broncho-pneumonies, les fièvres éruptives, la diphtérie, avec une fréquence et une intensité variables. Elle existe aussi dans les ictères infectieux, l'appendicite et même des affections tout à fait apyrétiques telles que la colique de plomb et les vomissements incoercibles de la grossesse. Je l'ai vue dans la simple angine herpétique. Dans l'accès de fièvre paludéenne, où son existence a été discutée, Mossé a montré que l'excrétion chlorurée, diminuée parfois pendant l'accès, s'accroît à la défervescence et se fait sous la forme d'une crise qui paraît bien indiquer la réalité d'une rétention préalable. Dans l'athrepsie et les entérites infantiles, j'ai signalé avec Paiseau la rétention chlorurée qui peut aller jusqu'à l'œdème lorsqu'on les traite par les injections salines (2).

Cette rétention peut s'établir très brusquement. J'ai vu dans l'érysipèle, au début de l'exanthème, l'élimination chlorurée tomber en vingt-quatre heures de 12^{gr},50 à 0^{gr},25 sans changement des ingestions. Inversement la rétention peut s'installer d'une façon progressive comme on le voit, par exemple, à la période ascendante d'une fièvre typhoïde. Il faut, d'ailleurs, avoir soin toujours de comparer l'élimination à l'ingestion, sans quoi l'on pourrait croire à une rétention beaucoup plus forte, les malades étant souvent à un régime fort peu chloruré. Aussi l'on peut constater que la rétention est d'une importance très variable, tantôt presque nulle, tantôt très prononcée. D'après Lortat-Jacob et J. Heitz (3), elle serait précédée, pendant la période d'invasion, par des décharges hyperchloruriques.

Cette rétention chlorurée des maladies aiguës n'est qu'un des éléments de l'« état de rétention » où se trouve l'organisme dans ces conditions pathologiques. C'est une notion déjà ancienne, que l'organisme retient alors un certain nombre de substances qu'il élimine sous forme de décharges critiques au moment de la guérison, notamment l'eau, l'urée, le chlorure de sodium. Les recherches que j'ai faites avec M. Loeper, Ch. Laubry et G. Paiseau (4) ont fait ressortir l'importance de ces

sarque », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 15 juill. 1904, p. 816 ; — Ad. JAVAL, « Les indications de la cure de déchloruration », *Presse médic.*, 6 août 1904, p. 497.

1. REDENTBACHER, *Zeitschr. der Gesellsch. der Aerzte zu Wien*, août 1850 ; — J. VOGEL, *Tr. de chimie biolog.*, p. 127 ; — MOSSÉ, XII^e Congr. internat. de méd., Moscou, 1897.

2. Ch. ACHARD et G. PAISSEAU, « Sur l'œdème provoquée par les injections salines chez les nourrissons athrepsiques », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 3 juill. 1903, p. 791 ; — V. HUTINEL, *Rev. des mal. de l'enf.*, juill. 1904.

3. L. LORTAT-JACOB et J. HEITZ, « Des éliminations urinaires pendant la période d'invasion des maladies infectieuses », *Presse médic.*, 25 sept. 1907, p. 611.

4. Ch. ACHARD et M. LOEPER, « Sur la rétention des chlorures dans les tissus au cours de certains états morbides », *C. R. de la Soc. de biologie*, 23 mars 1901,

phénomènes dont l'élévation de l'azotémie est une des manifestations les plus aisées à mettre en évidence. D'autre part, Garnier et Sabaréanu, Oppenheimer et Reiss, Sandelowsky ont vu la courbe de poids rester horizontale ou même monter légèrement pendant la période fébrile de la scarlatine, de la pneumonie, de la fièvre typhoïde, pour s'abaisser rapidement quand la température est revenue à la normale. Mais ces faits

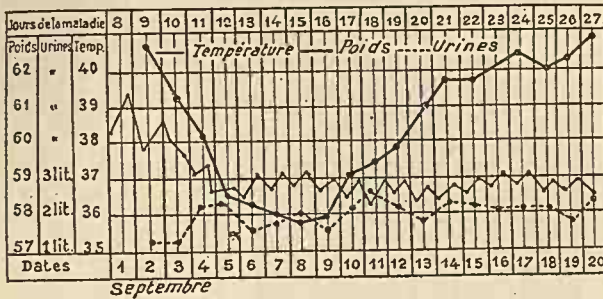


FIG. 45. — Variations du poids dans la scarlatine. La courbe s'abaisse pendant la défervescence et reste basse au début de la convalescence (GARNIER et SABARÉANU).

sont inconstants, certains malades ne se mettant pas en état de rétention et la courbe du poids baissant progressivement dès le début de la maladie.

Bien que l'excrétion chlorurée soit souvent très réduite dans les cas graves, on ne peut dire qu'il y ait un rapport entre la gravité de la maladie et le degré de la rétention. L'assertion de Röhrich et Wiki (1), que dans la pneumonie le degré de la rétention chlorurée indique l'étendue de l'exsudat, ne paraît pas non plus conforme à la réalité. Par contre, il est fort intéressant de suivre, chez des malades dont le régime est fixe, la marche générale de la rétention, révélée par la courbe des chlorures urinaires ; car ses variations semblent être en rapport avec l'évolution du processus morbide : l'accroissement de l'excrétion chlorurée indique une atténuation de ce processus, son abaissement une recrudescence : c'est ce qui se voit d'une façon particulièrement nette dans les broncho-pneumonies à poussées successives.

p. 346 ; — Ch. ACHARD et Ch. LAUBRY, « Contrib. à l'étude des crises chloruriques dans les maladies aiguës », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 20 juin 1902, p. 587 ; — Ch. LAUBRY, *Étude et interprétation de quelques phénomènes critiques morbides*, Thèse de Paris, juill. 1903, n° 459 ; — Ch. ACHARD, Ch. LAUBRY et H. GRENET, « L'excrétion chlorurique et ses rapports avec la marche des pleurésies », *Arch. génér. de méd.*, août 1903, p. 1926 ; — Ch. ACHARD et G. PAISSEAU, « La rétention de l'urée dans l'organisme malade », *Sem. méd.*, 6 juill. 1904, p. 209.

1. RÖHRICH et WIKI, « Noté sur l'élimination urinaire des chlorures dans la pneumonie franche », *Rev. méd. de la Suisse romande*, 1900, p. 312.

Les ascensions brusques, correspondant à des *décharges critiqués*, sont en général d'un bon pronostic ; l'ascension lente et traînante indique une résolution également lente du mal. Aussi les crises chloruriques ont-elles un intérêt clinique, sur lequel j'ai attiré l'attention avec Laubry. Parfois l'ascension des chlorures, qui marque la fin de la rétention, est brusque et définitive ; ou bien une décharge brusque survient, mais le jour suivant la courbe retombe au point initial, le tracé

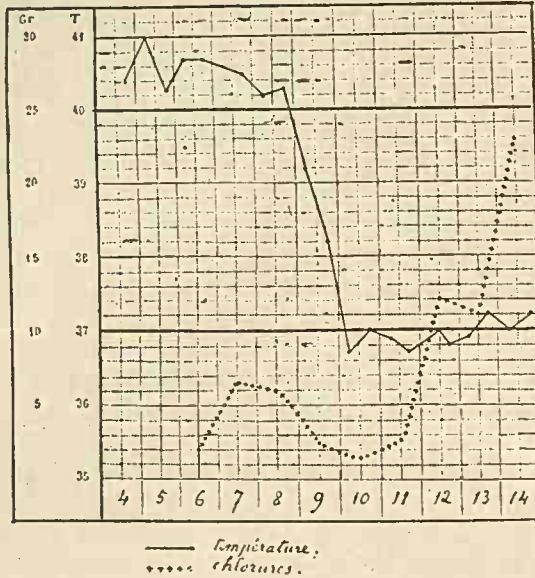


Fig. 46. — Pneumonie franche. Défervescence thermique le 9^e jour. Crise chlorurique à partir du 3^e jour d'apyrexie.

figurant la silhouette d'une pointe aiguë. Souvent alors cette débâcle précède de quelques jours l'ascension définitive. Parfois encore une petite décharge a lieu avant la grande. Plusieurs décharges peuvent se suivre à des intervalles plus ou moins rapprochés. Il est inutile d'insister sur les nombreuses variétés de forme que peut prendre le tracé chlorurique ; mais il importe de mentionner encore les cas où la courbe s'élève lentement, sans décharge brusque ; ce type coïncide en général avec une résolution lente et graduelle de la maladie. On l'observe notamment dans des pleurésies et des pneumonies à défervescence traînante. Lorsque la convalescence est traversée de rechutes et de complications, la crise chlorurique manque ou est incomplète.

D'une façon générale, dans les maladies fébriles, la courbe des chlorures varie à l'inverse de la courbe thermique. Mais ce rapport inverse

n'est pas toujours rigoureux et, pour ce qui est des crises, la coïncidence exacte de l'abaissement thermique et de l'élévation chlorurique n'est pas du tout la règle. Dans une maladie de courte durée, la pneumonie, où l'hyperthermie et l'hypochlorurie sont très marquées pendant la période d'état, on peut voir les crises thermique et chlorurique se produire avec une brusquerie à peu près égale ; mais la crise chlorurique ne survient qu'après la crise thermique, généralement au troi-

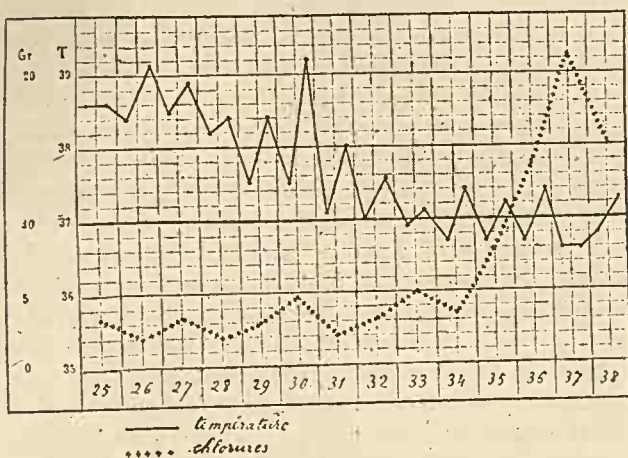


FIG. 47. — Fièvre typhoïde. Crise chlorurique franche au début de la convalescence.

sième ou quatrième jour de l'apyrexie. Laubry a cependant observé un cas où elle précéda de deux jours la défervescence thermique.

Dans une maladie de plus longue durée, la fièvre typhoïde, on voit souvent, dès la période de déclin de la température, les chlorures subir une ascension légère et graduelle avant les décharges véritablement critiques ; cependant ce relèvement préalable peut faire défaut. Quant aux décharges critiques, elles ont lieu le plus souvent dans les premiers jours de la convalescence ; plus rarement elles précèdent l'apyrexie complète. Par contre, on peut observer des crises tardives, au onzième jour de l'apyrexie, comme j'en ai vu un cas.

Les autres crises urinaires n'ont aucun rapport constant avec la crise chlorurique ; le volume de l'urine des vingt-quatre heures n'est nullement parallèle à l'excrétion du chlore. S'il est vrai que l'élévation de la chlorurie entraîne habituellement l'augmentation de la quantité des urines, on peut cependant voir une crise chlorurique sans polyurie véritable. D'autre part, la polyurie peut se montrer sans que les chlorures se relèvent, car elle peut être due à une décharge urinaire d'autres principes tels que l'urée ou les phosphates. Aussi la polyurie n'a-t-elle

pas une signification univoque; pour en apprécier la valeur pronostique, il est indispensable de joindre à la notion de la quantité des urines celle de leur qualité.

C'est qu'en effet les variations des phosphates, par exemple, peuvent être tout à fait indépendantes de celles des chlorures, comme je l'ai vu avec Ch. Laubry et L. Thomas; l'élévation de leur taux urinaire, d'autre part, ne peut être nullement tenue pour un indice favorable; c'est sans doute que le phosphore excrété ne vient pas seulement du phosphore récemment ingéré, une partie provenant de la désassimilation; en outre l'urine n'est pas la seule voie de sortie du phosphore, ni même toujours la plus importante, car les matières fécales peuvent en contenir une quantité notable. L'urée varie de même sans rapports constants avec les chlorures; elle provient aussi non seulement de l'alimentation, mais de la désassimilation des tissus, exagérée pendant la période fébrile. Aussi les chiffres trouvés en même temps pour ces deux corps présentent-ils souvent une discordance frappante; on peut voir, par exemple, comme nous l'avons observé avec Laubry, le taux de l'urée urinaire atteindre 97 grammes avec une diurèse de 3.400 centimètres cubes, et une température supérieure à 39°, alors que la chlorurie ne dépassait pas 2 grammes; de même A. Chauffard a signalé, dans un cas d'ictère infectieux, le contraste saisissant entre le taux énorme de 130 grammes d'urée avec une diurèse de 51,5 et une excrétion chlorurique réduite à 0^{gr},50.

On ne possède guère de documents précis sur l'importance de cette rétention hydrochlorurée dans les maladies aiguës. Les modifications du poids relèvent à la fois de la rétention, de la désassimilation, de l'alimentation réduite et ne donnent pas une idée très exacte du degré de rétention, qui, dans la majorité des cas, reste modérée. D'autre part, si l'on a souvent suivi chez les malades à un régime fixe les variations chloruriques, on a rarement déterminé les quantités de chlorure retenues, et si l'on a parfois employé l'épreuve de la chlorurie provoquée, on n'a pas étudié, comme on l'a fait dans les néphrites chroniques, les effets produits par le passage d'un régime hypochloruré à un régime hyperchloruré ou recherché si, dans les maladies aiguës, la rétention chlorurée se fait par échelons d'une amplitude anormale.

D'après les recherches que j'ai faites avec Loeper, la chlorémie dans les maladies aiguës est sensiblement normale: sur 26 cas, nous l'avons trouvée 8 fois supérieure à 7 grammes, 16 fois entre 6 et 7 grammes, une fois au-dessous de 6 grammes. Il ne semble pas exister de variations bien marquées du chlorure du sodium aux divers jours de la maladie et aucune indication pronostique n'en peut être tirée. On sait seulement qu'elle s'abaisse dans les pleurésies et les infections prolongées. Elle ne présente pas non plus de relations apparentes avec le taux des albumines du sérum: comme je l'ai vu avec Touraine et Saint-Girons, le taux des albumines diminue par suite de l'hydrémie dans les maladies

aiguës. Si l'on fait absorber un supplément de chlorure de sodium, on ne fait pas varier la chlorémie, sauf dans les quelques heures qui suivent l'ingestion.

Il est des cas où les processus infectieux aigus s'accompagnent de phénomènes inflammatoires locaux, avec congestion et production d'œdèmes plus ou moins étendus. Ces rétentions hydrochlorurées locales peuvent siéger partout : au voisinage d'une collection purulente sous-cutanée, d'une adénite ; elles peuvent se produire dans une cavité séreuse ; ou encore il s'agit d'œdèmes viscéraux, pulmonaires dans certaines pneumococcies, cérébraux dans les méningites et encéphalites aiguës. Il est très difficile de faire la part de ce qui revient à cet épanchement local dans la rétention hydrochlorurée. Il semble établi cependant que la crise polyurique et chlorurique accompagnant la résorption d'une pleurésie aiguë peut éliminer plus d'eau et de chlorure qu'en renfermait l'épanchement et, par suite, que l'épanchement ne causait pas à lui seul toute la rétention.

Je ne ferai que signaler ici les œdèmes localisés, fugaces, mobiles d'un point à l'autre du corps dans un délai de quelques heures, qui surviennent dans certains états toxiques et dyscrasiques, dont la manifestation la plus légère semble être l'urticaire et la plus considérable la « maladie de Quincke ». On les rattache aujourd'hui aux chocs colloïdaux. Il paraît s'agir surtout de déplacements rapides d'eau et de sel en certains points plutôt que d'une véritable rétention hydro-saline et l'on ne sait pas encore si des variations de l'excrétion chlorurique en accompagnent l'évolution.

II. — RÉTENTION SALINE DANS LES TROUBLES CIRCULATOIRES,

C'est une notion clinique bien connue que l'élévation de la tension veineuse provoque des œdèmes, localisés ou généralisés suivant que ce trouble circulatoire intéresse une partie limitée ou l'ensemble du système veineux : compression ou thrombose d'une veine dans le premier cas, insuffisance et dilatation du cœur droit dans le second.

Les œdèmes cardiaques peuvent atteindre un grand développement et former des épanchements dans les grandes et petites séreuses. Hypotoniques au début, ils finissent ordinairement par contenir le chlorure de sodium et l'urée à une concentration très voisine du plasma sanguin avec lequel ils sont en perpétuel échange. On s'en rend compte en constatant avec quelle facilité n'importe quelle substance diffusible introduite dans l'organisme y apparaît, de même que ces substances, introduites dans les œdèmes, passent dans le sang et de là dans l'urine. C'est en raison de cette diffusion facile que la présence d'hydropisies volumineuses retarde l'élimination dans l'urine d'une substance comme le bleu de méthylène introduite dans l'organisme, alors même que le

rein fonctionne bien, parce que cette substance se dilue dans toute la masse liquide en surcroît qui constitue l'hydropisie.

Alors même qu'il n'y a pas d'hydropisies proprement dites, on constate, comme je l'ai vu avec Loeper, une rétention chlorurée dans l'asystolie.

Il n'est pas rare, comme je l'ai vu avec Loeper, de trouver chez les asystoliques, par la cryoscopie, une concentration légèrement augmentée du sérum. Mais les degrés cryoscopiques ne correspondent pas aux degrés de la rétention, et il n'y a pas non plus chez les cardiaques hydropiques une chlorémie particulièrement élevée. Il est de règle, par contre, d'observer au réfractomètre une diminution des albumines du sérum, indiquant l'hydrémie. Il n'y a pas de différence à cet égard entre la rétention hydrochlorurée des asystoliques et celle des néphrétiques.

Lorsque, sous l'influence du repos, du régime hypochloruré, de la médication toni-cardiaque, on obtient la résorption du liquide épanché, une crise polyurique et chlorurée survient, souvent précédée, comme je l'ai vu avec Loeper, d'une dilution du sang, due au passage des liquides du système lacunaire dans la circulation. La balance permet de suivre, avec une précision suffisante en clinique, les variations de la rétention hydrochlorurée.

La saignée, chez les asystoliques, provoque, par afflux de sérosité dans les vaisseaux, une dilution du sang avec fonte des œdèmes et polyurie (1).

Les rétentions localisées, résultant d'une compression ou obstruction veineuse, sont plus difficiles à évaluer parce qu'elles sont généralement moins volumineuses. Par contre, l'ascite cirrhotique dont la pathogénie, jusqu'à nouvel ordre, relève pour une grande part de l'hypertension portale due aux lésions des rameaux portes intra-hépatiques, peut être très bien appréciée par les variations du poids des malades.

Dans la cirrhose avec ascite et œdème, la ponction de l'ascite, comme l'ont vu Lemierre et Levesque (2), peut provoquer l'afflux de la sérosité d'œdème dans le sang, de sorte que l'œdème se résorbe, mais l'ascite se reforme.

III. — RÉTENTION SALINE DANS LES AFFECTIONS RÉNALES.

La rétention chlorurée est fréquente dans les néphrites. Signalée d'abord dans les néphrites aiguës par Bohne (1897), elle fut ensuite dis-

1. Étienne BERNARD, *Recherches cliniques et physiopathologiques sur la saignée*, Thèse de Paris, 1925.

2. A. LEMIERRE et J. LEVESQUE, « Les grands œdèmes au cours de la cirrhose de Laënnec. Leur relation avec l'ascite, leur pathogénie et leur traitement », *Presse médic.*, 29 nov. 1922; « Les déplacements des infiltrations périphériques vers les grandes cavités séreuses chez les cirrhotiques, les brightiques et les cardiaques », *Ibid.*, 2 mai 1923.

cutée, démontrée par les recherches d'Albarran dans les cas de lésions unilatérales pyélo-néphrétiques et scléreuses, étudiées par le cathétérisme urétéral. Avec Loeper (1902) je l'ai mise en évidence, au moyen de l'épreuve de la chlorurie provoquée, dans les néphrites aiguës et les accidents aigus des néphrites chroniques. Marischler, Steyrer, Strauss la reconnaissent dans les néphrites parenchymateuses. Enfin Widal et Lémierre montrèrent que la rétention chlorurée engendrait les œdèmes brightiques et qu'on pouvait à volonté, chez certains malades, faire naître ou disparaître ces œdèmes en leur donnant ou leur supprimant le sel (1).

Dans les néphrites aiguës, l'œdème est fréquent, mais il y a des cas où il manque, alors même que le chlorure de sodium s'élimine très peu par l'urine. Ainsi, tandis que l'anasarque scarlatineuse compliquait fréquemment la néphrite aiguë, du moins à l'époque où l'on ne mettait pas systématiquement ces scarlatineux au régime hypochloruré, l'on ne voit guère d'œdème dans la néphrite provoquée par le sublimé, quand bien même elle s'accompagne d'une oligurie marquée, voire même d'une anurie complète : le fait s'explique à mon avis par les vomissements et la diarrhée qui sont très fréquents en pareil cas et qui éliminent une partie du chlorure et de l'eau retenus, et aussi par la difficulté de tolérer les ingesta, même le lait, ce qui limite l'ingestion hydrochlorurée. Mais la rétention hydrochlorurée n'en existe pas moins et la preuve en est que, chez les malades qui guérissent, on constate, comme je l'ai vu dans plusieurs cas de néphrite aiguë, après la reprise de la diurèse, une diminution de poids qui traduit la fin de la rétention, et qui contraste même avec la reprise des ingestions alimentaires et des boissons.

Dans les néphrites chroniques hydropigènes, les œdèmes n'apparaissent d'ordinaire qu'avec lenteur, précédés d'une phase où le poids monte, sans que l'hydratation des tissus soit apparente à la vue. C'est ce que Widal appelle le préœdème : on l'observe aussi pendant la résorption de l'œdème, avant que la rétention ait complètement disparu. Cet état correspond à ce que nous avons décrit avec Loeper, dans nos expériences de ligature double du pédicule rénal, sous le nom d'œdème latent ou d'œdème histologique, en constatant que le tissu interstitiel

1. J. BORNE, « Ueber die Bedeutung der Retention von Chloriden im Organismus für die Entstehung urämischer und comatöser Zustände », *Fortschr. der Med.*, févr. 1897, p. 121 ; — HOFFMANN, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1898, Bd 61, p. 603 ; — J. MARISCHLER, « Ueber den Einfluss des Chlornatriums auf die Ausscheidung der kranker Niere », *Arch. f. Verdauungskrankh.*, 1901, Bd 7, p. 332 ; — STEYRER, *Verhandl. des XX med. Congr. zu Wiesbaden*, 1902 ; — Ch. ACHARD et M. LOEPER, « Rétention des chlorures dans les néphrites », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 9 mai 1902, p. 429 ; — H. STRAUSS, « Die Harnkryoskopie in der Diagnostik doppelseitiger Nierenerkrankungen », *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1902, Bd 47, p. 337 ; — WIDAL et LEMIERRE, « Pathogénie de certains œdèmes brightiques. Action du chlorure de sodium ingéré », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 12 juin 1903, p. 678.

dans les muscles était plus lâche et plus distendu qu'à l'état normal (1).

L'importance de la rétention hydro-saline paraît varier beaucoup au cours de l'évolution des néphrites hydropigènes : ce sont des affections qui évoluent par poussées. Le meilleur moyen d'en suivre les variations est l'étude des différences de poids qui se produisent quand on fait passer le sujet d'un régime sans sel à un régime qui en contient 10 grammes par jour. Pasteur Vallery-Radot a montré que les néphritiques pouvaient être classés en plusieurs catégories, suivant qu'ils se comportent comme des sujets normaux ou mettent plus de temps à réaliser le nouvel équilibre (rétention chlorurée par échelons prolongés ou très prolongés) ou encore ne le réalisent pas (rétention chlorurée par échelons ébauchés). A la période terminale de la maladie, les œdèmes sont irréductibles malgré un régime achloruré ; mais sous l'influence de la chloruration ils augmentent toujours et entraînent des accidents graves si l'on n'interrompt pas l'emploi du sel.

Sans parler de l'œdème pharyngo-laryngé, l'hydrothorax double, la pleurésie brightique, l'œdème du poumon, l'œdème de la papille avec amblyopie, des accidents cérébraux tels que céphalée, délire, convulsions, coma, sont autant de manifestations viscérales de la rétention hydrochlorurée. Des vomissements répétés, abondants, une diarrhée aqueuse seraient aussi des effets de cette rétention, mais qui, par le chlorure de sodium qu'ils éliminent, tendent à réaliser une sorte de déchloruration de fortune (2) :

Ces troubles ont été classés parmi les manifestations de l'urémie, ce qui se concevait à l'époque où tous les accidents brightiques étaient attribués à l'intoxication et à l'altération du sang. Aujourd'hui qu'on en connaît le mécanisme et qu'on les rattache à l'action mécanique d'un surcroît de liquide salin — nous pourrions dire à la pléthore lacunaire, localisée ou généralisée — je crois qu'il vaudrait mieux les distraire complètement de l'urémie et réserver ce dernier mot pour désigner les accidents qui résultent de l'accumulation des produits de déchet que le rein n'élimine plus en quantité suffisante, que l'organisme ne saurait tolérer, qui produisent, par suite, une intoxication générale. L'urée étant le principal de ces déchets, l'hyperazotémie convient très bien

1. L'augmentation de la sérosité dans les espaces lymphatiques a été observée ensuite chez les animaux atteints de néphrite uranique par GEORGEPOULOS (*Zeitschr. f. klin. Med.*, 1906, Bd 60).

2. H.-J. BING, « Zwei Fälle von Nephritis achlorica mit vikariierender Hypersekretion des Magens », *Berl. klin. Wochenschr.*, 2 oct. 1905, p. 1278 ; — Ad. JAVAL, « De l'élimination du chlorure de sodium par la diarrhée », *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 juill. 1903, p. 929 ; — F. WIDAL et A. JAVAL, « La chlorurémie gastrique », *Ibid.*, 19 mars 1904, p. 516.

La sueur élimine d'autant plus de NaCl qu'il y en a davantage dans l'organisme ; dans les néphrites un bain de vapeur peut doubler l'élimination cutanée normale. R. TACHAU, « Untersuchungen über den Stickstoff und Kochsalzgehalt des Schweisses von Nierenkranken », *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1912, Bd 107.

pour leur servir d'étiquette et même, dans une certaine mesure, pour en indiquer le degré.

Par contre, le mot « chlorurémie » (1), employé pour exprimer les accidents de la rétention chlorurée dans les néphrites, ne me paraît avoir que des inconvénients. D'abord il laisse entendre que le sang est modifié par un excès de chlorure, ce qui n'est pas, car le taux de la chlorémie peut fort bien ne pas dépasser la normale et même rester au-dessous, et ce qu'on observe surtout dans le sang c'est l'hydrémie, notée par Widal, R. Bénard et Vaucher, c'est l'hydrémie avec dilution des albumines et des hématies. De plus, le mot chlorurémie, appliqué à la rétention hydro-saline des néphrites laisse croire que, dans ces affections, cette rétention a quelque chose de spécial dans ses effets et son mécanisme. Or il paraît bien que le syndrome hydropigène ne diffère pas de ce qu'il est dans d'autres affections, qu'il se développe suivant les mêmes lois générales, obéit aux mêmes influences. Josué (2) avait bien appelé l'attention sur le rôle des conditions circulatoires dans l'apparition de l'œdème brightique, sur l'importance de la défaillance cardiaque qui se traduit par la chute de la tension artérielle et surtout de la pression différentielle, sur les bons effets de la médication toni-cardiaque pour la résorption du liquide.

Réciproquement, dans les cardiopathies, un certain degré d'insuffisance rénale, de cause surtout circulatoire, peut intervenir dans la production des œdèmes, et les médicaments qui agissent sur le rein comme la théobromine donnent souvent d'excellents résultats.

Ainsi l'étude de la chlorémie dans les néphrites montre une fois de plus qu'il est impossible de juger de l'importance d'une rétention chlorurée par l'état du sang. Il y a des malades qui n'ont pas d'œdèmes avec une chlorémie de 6^{gr},20 et 6^{gr},30 ; d'autres ont des œdèmes très abondants avec une chlorémie de 5^{gr},60 à 5^{gr},80. J'ai même vu avec A. Ribot et E. Feuillié (3), chez des malades arrivés à la période terminale d'une néphrite hydropigène, porteurs d'œdèmes étendus et irréductibles malgré un régime déchloruré maintenu depuis plusieurs semaines, la chlorémie descendre au-dessous de 5 grammes. On pourrait même dire que ces néphrites sont d'autant plus graves que les œdèmes sont plus abondants pour une chlorémie moindre.

Remarquons aussi que, d'après Ambard, pour une chlorémie donnée, un malade atteint de néphrite hydropigène éliminerait moins de chlorure par l'urine qu'un sujet normal, ce qu'il explique par une éléva-

1. F. WIDAL et A. JAVAL, « La chlorurémie et la cure de déchloruration dans le mal de Bright », *Presse méd.*, 7 oct. 1903, p. 701.

2. M. PARTURIER, *Les syndromes rénaux de l'asystolie*, Thèse de Paris, 1919.

3. Ch. ACHARD, A. RIBOT et E. FEUILLIÉ, « Troubles de l'excrétion chlorurique. Rétention chlorurée avec hypochlorémie », *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 déc. 1912, p. 709 ; — Ch. ACHARD et A. RIBOT, « Rétention chlorurée hypochlorémique dans les néphrites hydropigènes », *Semaine méd.*, 27 août 1913, p. 409.

tion anormale du seuil d'excrétion chlorurée. Outre que cette manière d'exprimer le fait en est plutôt la simple constatation que l'explication proprement dite, le fait lui-même n'apparaît pas constant, car j'ai vu avec Ribot et Feuillié des cas où l'hypochlorémie signalée tout à l'heure coïncidait avec un abaissement notable du seuil d'excrétion chlorurée, calculé selon la méthode d'Ambard.

D'ailleurs, on admet plutôt, actuellement, que chez l'œdémateux, dont la chlorémie reste plus fixe que chez le sujet normal, le seuil d'excrétion s'écarte moins de la chlorémie.

3. — Pathogénie.

1. — CONDITIONS GÉNÉRALES DE LA PLÉTHORE HYDRO-SALINE.

La rétention hydro-chlorurée reconnaît trois ordres de causes : des troubles des émonctoires et surtout des reins, des troubles circulatoires et des influences extra-vasculaires ou interstitielles qui agissent dans l'intimité des tissus (1).

a. — Troubles excrétoires.

Les causes rénales semblent à première vue les plus importantes. Le rôle du rein est particulièrement facile à mettre en évidence quand toute sécrétion d'urine est complètement arrêtée. L'expérience fondamentale de la ligature des deux uretères, suivie d'injection d'eau salée, montre que le chlorure ainsi retenu par l'obstacle rénal s'extravase dans les tissus. Mais une imperméabilité moins grande des reins peut suffire pour provoquer une rétention hydro-saline. Beck et Gluzinski, ayant lié un seul uretère, puis levé la ligature, ont constaté qu'ensuite le rein élimine moins bien l'eau et le chlorure de sodium que le rein demeuré sain. De même R. Lépine, injectant, sous le contrôle du manomètre, de l'eau salée dans l'uretère, a trouvé que le rein soumis temporairement à cet excès de pression élimine moins facilement l'eau et le chlorure de sodium (2).

Ainsi certaines altérations légères et transitoires du rein peuvent diminuer sa perméabilité pour l'eau et le chlorure de sodium. Mais s'ensuit-il qu'un trouble rénal soit la cause habituelle des rétentions chlorurées qu'on observe au cours de divers états morbides, ou même

1. Ch. ACHARD, « Pathogénie de l'œdème », *Journ. méd. franç.*, 15 janv. 1914, p. 5.

2. BECK et GLUZINSKI, *Anz. der Akad. der Wissensch. in Krakau*, 1894 ; — R. LÉPINE, « Modifications dans la composition de l'urine, sous la dépendance des troubles apportés au fonctionnement du rein », *Gaz. hebdomad. de méd. et de chir.* 17 avril 1898, p. 364.

que dans les néphrites l'imperméabilité rénale joue le rôle essentiel dans cette rétention? Certains faits ne s'accordent guère avec cette hypothèse.

A l'état pathologique, indépendamment de l'alimentation, les substances que l'urine élimine peuvent présenter les unes par rapport aux autres de grandes variations. Au moment de la convalescence des maladies aiguës, si l'on fait des analyses en série, on voit se produire, après une période de rétention, une véritable débâcle de chlorure de sodium. D'autres substances, notamment l'urée, les phosphates, peuvent s'éliminer aussi par débâcle, mais ce qu'il y a lieu de remarquer, c'est que ces diverses débâcles fort souvent ne coïncident pas. Par suite de cette absence de synchronisme, il n'y a donc pas une crise, mais une série de crises urinaires. J'en ai cité plus haut des exemples. Ces différences tiennent à ce que la rétention ne prend pas fin simultanément pour l'urée, les phosphates, le chlorure de sodium. C'est généralement la crise chlorurique qui survient la dernière.

Il est vrai qu'on pourrait objecter que la désassimilation des tissus intervient peut-être pour accroître l'excrétion d'urée, de sorte que la débâcle uréique exprimerait non la fin de la rétention, mais plutôt une modification nutritive survenue dans les tissus. Toutefois cette hypothèse tombe devant certains faits : on peut, comme je l'ai vu avec Loeper, en faisant ingérer une substance étrangère à l'organisme, du bleu de méthylène, plusieurs jours de suite à la fin de la maladie, observer une débâcle semblable de cette matière colorante. Il ne s'agit évidemment pas ici d'un trouble nutritif, mais de la fin d'une rétention. Et ce qui est particulièrement digne d'être noté, c'est que, en étudiant avec Paiseau, par la méthode des éliminations provoquées, ces rétentions et ces décharges simultanément pour le bleu de méthylène et l'urée, nous avons constaté qu'elles se font d'une façon synchrone pour ces deux substances. Au contraire, la courbe d'élimination du chlorure de sodium est divergente.

Ces faits et ceux qu'on observe dans les néphrites chroniques, alors qu'on peut voir dans les néphrites hydropigènes une bonne élimination d'urée avec une rétention de chlorure de sodium, et dans les néphrites scléreuses une bonne élimination de chlorure avec une rétention d'urée, montrent que l'élimination du chlorure de sodium et celle de l'urée peuvent être dissociées (1). Mais s'ensuit-il qu'on doive rapporter cette dissociation des éliminations à une dissociation de la perméabilité rénale, suivant la manière de voir adoptée par Widal et Javal (2)? En

1. Hijm. van DEN BERGH, « Over de Retentie der Chloriden bij koortschachtige Ziekten », *Weekblad v. d. Nederl. Tijdscht. v. Geneesk.*, août 1901.

2. F. WIDAL, « La rétention rénale des chlorures et la pathogénie de l'œdème brightique », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit.*, 31 juill. 1903, p. 990; — WIDAL et JAVAL, « La dissociation de la perméabilité rénale pour le chlorure de sodium et l'urée dans le mal de Bright », *G. R. de la Soc. de biol.*, 19 déc. 1903, p. 1639.

d'autres termes y a-t-il à l'état morbide un trouble électif atteignant séparément soit la perméabilité du rein au chlorure, soit sa perméabilité à l'urée?

A l'appui de cette dernière opinion, l'on a fait valoir certains faits observés en étudiant les coefficients sécrétoires, tels que les évalue Ambard. Dans certains cas de néphrite hydropigène, on a trouvé le seuil d'excrétion élevé pour le chlorure de sodium et, en chlorurant les malades, on a vu ce seuil s'élever encore plus. Dès lors, on a pensé que c'était bien le rein qui était la cause de la rétention chlorurée, que le chlorure montait dans le sang à un taux un peu plus élevé, mais qu'il n'y montait jamais beaucoup, parce que, le mécanisme régulateur intervenant, il se déversait hors des vaisseaux avec l'eau nécessaire à sa dilution. Il y aurait, en pareil cas, un seuil élevé pour les chlorures et normal pour l'urée, une perméabilité amoindrie pour le premier de ces corps et normale pour le second. Mais si ces constatations sont exactes pour certains malades, il est, par contre, d'autres cas de néphrites hydropigènes avec œdèmes irréductibles malgré le régime sans sel où l'on n'observe, comme je l'ai indiqué plus haut, ni cette hyperchlorémie légère ni cette élévation du seuil d'excrétion chlorurée, mais au contraire l'hypochlorémie avec abaissement du seuil, de sorte que la rétention du chlorure de sodium ne saurait être imputée à un obstacle rénal.

D'autre part, il est certain que dans la sclérose avancée du rein, alors que cet organe est très peu perméable à l'urée, il laisse passer aussi le chlorure de sodium moins bien qu'à l'état sain; souvent alors il n'y a pas d'hydropisie, alors même qu'il y a hyperchlorémie (plus de 6^{gr},50 de NaCl 0/00), au delà même du taux qui s'observe après chloruration chez les hydropiques. Il n'y a donc pas de rapport constant ni nécessaire entre le seuil du chlorure évalué selon la méthode d'Ambard et la rétention hydrochlorurée, et de même qu'on peut voir l'œdème avec hypochlorémie, on peut voir l'hyperchlorémie sans œdème.

Aussi ai-je mis en doute, dès 1902, avec Loeper ⁽¹⁾, que la rétention chlorurée dans les néphrites fût exclusivement de cause rénale. Et depuis, nombre d'auteurs ont admis l'influence de causes extra-rénales de rétention dans les néphrites (Strauss, J. Teissier et Maurice Raynaud, Grasset et Gaussel, Zangenmeister).

b. — Troubles circulatoires.

Les causes circulatoires interviennent pour produire la rétention hydrochlorurée d'une manière indiscutable, dont on a la preuve dans l'asystolie et dans les stases veineuses localisées. L'asystolie produit

1. Ch. ACHARD et M. LOEPER, « Rétention des chlorures dans les néphrites », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, mai 1902, p. 429; — Ch. ACHARD, « Rétention des chlorures et pathogénie de l'œdème », *Ibid.*, 31 juill. 1903, p. 980.

des hydropisies tout à fait comparables à celles des affections rénales et les stases résultant des compressions ou thromboses veineuses provoquent des œdèmes circonscrits, de l'ascite cardiaque ou cirrhotique.

Il va de soi que dans l'asystolie le débit de l'eau chlorurée dans les vaisseaux du rein diminue considérablement, de sorte que l'excrétion hydrochlorurée se trouve par là même considérablement diminuée : d'où résulte la rétention.

D'autre part, la stase veineuse périphérique contribue à la rétention hydrochlorurée locale en augmentant la pression veineuse, en distendant la paroi des petits vaisseaux, conditions qui facilitent l'extravasation du liquide. A ces troubles de l'hydraulique circulatoire s'ajoutent encore, vraisemblablement, les troubles de nutrition qui résultent de la mauvaise irrigation des tissus et dont les effets correspondent à ceux du troisième groupe de causes.

Ajoutons aussi que la présence dans les vaisseaux de substances visqueuses, incapables de se diffuser hors des capillaires, y retient de l'eau salée, comme l'ont fait voir les expériences de Roger et Garnier (1).

En outre, on a fait jouer un rôle aux altérations des parois vasculaires, qui faciliteraient l'extravasation d'un plasma moins riche en albumine que celui du sang.

Rappelons à ce sujet les recherches de Cohnheim et Lichtheim, de Magnus, de Demoor, de Bittorf et Jochmann, de Schlayer, Hedinger et Takayasu, dont nous avons parlé précédemment (p. 151).

Mais si le rôle des lésions vasculaires n'est pas douteux dans les exsudats inflammatoires, ces lésions ont été, dans les simples transsudats des processus hydropigènes, plus souvent supposées que démontrées.

Les influences nerveuses sont connues depuis l'expérience célèbre de Ranvier et les troubles vaso-moteurs contribuent manifestement à provoquer l'extravasation hydro-saline (Voir p. 152). Mais peut-être ne sont-ils pas une condition suffisante.

c. — Troubles interstitiels.

Les causes interstitielles, agissant hors des vaisseaux, dans les milieux internes qui forment le système lacunaire, depuis les grandes et petites séreuses jusqu'aux espaces intercellulaires, jouent sans doute un rôle important dans la pathogénie des hydropisies. L'expérimentation montre très facilement leurs effets, comme je l'ai signalé plus haut, à propos de mes recherches sur l'injection de diverses solutions dans le péritoine : on voit, d'ailleurs, après la résorption de la substance injectée, persister quelque temps l'afflux d'eau chlorurée qu'elle a pro-

1. H. ROGER et M. GARNIER, « Action des liquides isotoniques et des liquides hypotoniques en injections intra-vasculaires, Influence de la néphrectomie », *Arch. de méd. expériment.*, mai 1913, p. 273.

voquée, véritable rétention hydro-saline en miniature. Chez l'homme aussi j'ai observé avec Paiseau des faits semblables dans des ascites⁽¹⁾. Un simple trouble de la composition du milieu interne, en un point limité de l'organisme, peut donc, par le seul jeu des forces osmotiques, sans trouble préalable de la circulation ni des émonctoires, provoquer une rétention d'eau salée. En outre, j'ai fait voir, dans mes recherches expérimentales, que plus ce trouble est considérable, par le nombre et la grandeur des molécules anormales, plus est important l'afflux chloruré, et plus se fait attendre le retour à la normale.

Ces faits laissent penser qu'à l'état morbide, sous l'influence de troubles nutritifs, les tissus retiennent un excès d'eau salée.

Nous avons étudié ailleurs, à propos des échanges hydriques (p. 156), l'application de ces données à la rétention hydrochlorurée des maladies aiguës selon Garnier et Sabaréanu, aux substancés lymphagogues d'Heidenhain, aux néphroblaptines de Timofeef, au rôle de l'hypothyroïdie, suivant Eppinger, à la théorie de l'acidité humorale de M. Fischer, au rôle du coefficient lipémique, à celui de la pression osmotique des protéines.

Kauders, Porges et Essen⁽²⁾, frappés de l'interdépendance entre le chlorure de sodium et le bicarbonate du sang et constatant que l'élévation du chlore dans le plasma diminue la tension de l'acide carbonique alvéolaire, se demandent si la diminution de la tension de l'acide carbonique alvéolaire, notée dans les œdèmes produits par ingestion de chlorure de sodium ou de bicarbonate, ne serait pas la cause de certains œdèmes survenant au cours de la grossesse et de la cachexie cancéreuse⁽³⁾.

Toutes ces recherches montrent qu'il convient d'accorder quelque attention aux causes interstitielles et aux désordres nutritifs dans la pathogénie des hydropisies, même dans les néphrites où la pathogénie de l'œdème par rétention chlorurée avait d'abord paru fort simple.

C'est aussi l'hypothèse de troubles nutritifs des tissus qui a été proposée pour interpréter les œdèmes dyscrasiques, de cause alimentaire, observés en grand nombre pendant la guerre et décrits sous le nom d'*œdèmes de famine*⁽⁴⁾. On connaît mal, d'ailleurs, la nature exacte du

1. Ch. ACHARD, « La rétention du chlorure de sodium dans les ascites d'origine mécanique », *Congr. franç. de méd.*, Liège, sept. 1905, p. 61.

2. F. KAUDERS, O. PORGES et H. ESSEN, *Deutsch. med. Wochenschr.*, 24 nov. 1921.

3. J. SNAPPER (« Ueber eine Permeabilitätsänderung der Zellen als Ursache der Chlorenretention bei fieberhaften Krankheiten », *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1913, Bd 111) pense qu'il y a dans les maladies aiguës un trouble de la perméabilité des globules rouges au chlore; mais ce trouble n'expliquerait pas une rétention simultanée d'eau.

4. Voir sur la question des œdèmes de famine : RUMPEL, *Münch. med. Wochenschr.*, 1916, n° 36, et *Deut. med. Wochenschr.*, 1916, n° 44; — FALTA, *Wien. klin. Wochenschr.*, 1917, p. 1736; — JANSEN, *Münch. med. Wochenschr.*, 1918, n° 1; — KRAUSS, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1919, p. 3; — SCHITTENHELM, *Münch. med. Wochenschr.*, 1919, p. 1408; — HOSSLIN, *Arch. f. Hyg.*, 1919, Bd 88, p. 147; — W. BEYERMANN, *Nedert. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1919, p. 2265; — Ch. FONTAN, « Épidémie d'anasarque essentielle; rôle des sels de potasse; maladie par carence »,

vice de l'alimentation qu'il convient d'incriminer, et dans quelle mesure pouvait intervenir la carence alimentaire proprement dite, avec les troubles de toute nature qu'elle engendre. A plus forte raison est-il impossible de dire si vraiment c'est une altération des tissus et des humeurs qui engendrait l'œdème.

En somme, la rétention hydro-saline dépend de trois ordres, de causes :

a) Les causes *rénales* qui troublent seulement l'excrétion de l'eau salée ;

b) Les causes *circulatoires* qui facilitent l'extravasation et gênent à la fois la résorption, l'excrétion et la répartition de l'eau salée ;

c) Les causes *interstielles* qui retiennent l'eau salée hors des vaisseaux ;

Mais il convient d'ajouter que, dans les diverses circonstances cliniques où s'observent les rétentions hydrochlorurées, le plus souvent plusieurs causes s'associent, quoique en proportions inégales.

II. — MÉCANISME DES HYDROPISES.

La pléthore hydro-saline engendre une série de conséquences pathologiques et de manifestations cliniques.

Un excès de chlorure de sodium introduit dans l'organisme provoque, aux dépens des liquides extra-vasculaires, un afflux d'eau dans le sang pour diluer le chlorure au taux normal ; par suite, la masse du sang s'accroît et la tension artérielle monte ; mais rapidement la diurèse et l'extravasation du liquide surabondant rétablissent l'équilibre, et l'augmentation de la pression sanguine reste faible et passagère. Il ne semble pas que l'hypertension pathologique puisse être la conséquence d'une rétention chlorurée durable ; mais il n'en est pas moins indiqué de déconseiller aux hypertendus l'usage abondant du sel.

La rétention d'une quantité un peu importante de chlorure de sodium entraîne, comme nous l'avons vu, l'augmentation de la masse d'eau dans l'organisme. Cette augmentation peut être localisée ou gé-

Gaz. des hôpit., 4 oct. 1919 ; — M. BRENER, « Contrib. à l'étude des œdèmes de guerre », *Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique*, 27 déc. 1919 ; — Douglas BIGLAND, *Lancet*, 31 janv. 1920 ; — R. ISENSCHMID, *Schweiz. med. Wochenschr.*, 13 mai 1920 ; — M.-B. BAYER, *Journ. of the Amer. medic. Associat.*, 3 avril 1920 ; — Max BURGER, « Die Oedemkrankheit », *Ergebn. der inn. Med. u. Kinderheilk.*, 1920.

On avait observé déjà ces œdèmes dans l'antiquité à l'occasion de la guerre du Péloponèse (PRINZING, *Epidemics resulting from wars*, mars 1916) et plus récemment pendant les famines de l'Inde (DIGBY, *India med. Gaz.*, 1881, vol. 16, p. 148) et de la Chine (PATTERSON, *Med. record.*, nov. 1889, p. 715), pendant les guerres russo-japonaise et anglo-boër (WHEELER, *Brit. med. Journ.*, 1902, n° 2).

Certains auteurs ont attribué ces œdèmes surtout à l'insuffisance des protéines : RUBNER, *Ber. an das Reichsgesundheitsamt*, déc. 1917, p. 20 ; — DETERMANN, *Zeitschr. f. Phys. u. diel. Ther.*, 1919, p. 147 ; — E.-A. KOHMAN, *Amer. Journ. of physiol.*, 1920, vol. 51, p. 378.

nérialisée. Dans l'un et l'autre cas, elle n'est d'abord pas apparente à la vue : c'est l'œdème *histologique*, le *prœdème*. Puis l'œdème apparaît, c'est-à-dire que le liquide salin tend à s'accumuler dans les interstices des tissus, à se collecter dans les mailles du tissu conjonctif et dans les séreuses. Deux opinions ont cours sur la texture du tissu conjonctif : l'une, soutenue par Laguesse, admet qu'il est constitué par une intrication de lamelles circonscrivant de petites cavités indépendantes formant une agglomération de séreuses en miniature : il est très facile de concevoir que l'œdème se produise en des parties plus ou moins localisées de l'organisme dans ces minuscules séreuses, comme il se produit des hydropisies dans les séreuses plus importantes. L'autre opinion, soutenue par Nageotte, admet que les espaces conjonctifs ne sont pas indépendants, mais communiquent comme les cavités d'une éponge. Cette théorie se concilie bien avec la facilité du déplacement des œdèmes vers les parties déclives. Mais que l'on adopte l'une ou l'autre de ces opinions, il faut bien admettre qu'il y a, dans l'œdème proprement dit, quelque chose de plus que la simple augmentation diffuse de la masse hydro-saline : il y a des conditions qui déterminent l'accumulation, la collection de l'eau salée dans les cavités séreuses et les espaces conjonctifs, quelle qu'en soit la texture. Or ces influences consistent principalement, avec beaucoup de vraisemblance, dans l'état de la circulation locale ou générale, les modifications des parois capillaires, le ralentissement du cours du sang, les actions vaso-motrices, enfin les conditions locales de la nutrition des tissus, toutes causes qui interviennent pour amplifier et localiser l'extravasation d'eau salée.

C'est pourquoi une rétention saline supérieure à celle qui s'observe dans des cas d'hydropisie limitée peut se voir d'une façon diffuse et sans œdème apparent, chez des sujets atteints de maladies aiguës. C'est pourquoi, à rétention égale ne correspondent pas des hydropisies égales. C'est pourquoi l'œdème tend à se localiser ou à prédominer en certains points faibles de l'organisme où la circulation laisse à désirer. C'est pourquoi, quand un œdème a disparu sous l'action du traitement, c'est en général au même point qu'il reparait, quand la rétention hydro-saline se reproduit.

L'œdème, en somme, peut se produire, sous l'action de processus locaux : sans qu'il y ait alors de rétention hydro-saline dans l'ensemble de l'organisme, les conditions locales déterminent une extravasation surabondante de liquide salin dans une partie de l'organisme, et par conséquent une rétention locale. Ou bien l'œdème se produit sous l'action d'une rétention générale d'eau et de chlorure de sodium, et alors les conditions locales interviennent pour en localiser l'apparition, la répartition, la prédominance. Dans ces diverses circonstances, la masse d'eau et la masse de chlorure de sodium existant dans l'organisme ont une action non douteuse sur l'importance de l'œdème. Celui-ci augmente ou diminue suivant que la masse d'eau et celle du chlorure de sodium aug-

mentent ou diminuent dans l'organisme. C'est pourquoi, d'ailleurs, la restriction des boissons et l'abstinence du sel sont efficaces contre les hydropisies.

Dans les grands œdèmes et les grandes hydropisies, ce n'est évidemment pas un simple déplacement de la masse hydro-saline normale qu'il suffit d'invoquer : il y a surabondance de cette masse hydro-saline qui s'est constituée par les apports d'eau et de chlorure de sodium des aliments et boissons ; c'est donc une rétention de substances exogènes.

On peut se demander, et l'on s'est demandé, si la rétention de l'eau ou la rétention du chlorure de sodium, dans l'œdème, était le fait primitif, autrement dit si c'était l'eau retenue qui attirait le sel, ou le sel retenu qui attirait l'eau. En réalité ni l'eau ni le sel ne sont jamais seuls dans les humeurs vasculaires et lacunaires. La question est de savoir si c'est un obstacle à la sortie de l'eau ou à la sortie du sel qui est la condition primitive de la rétention hydro-saline. Or il semble bien que l'eau en excès puisse retenir secondairement le sel ; seulement ce n'est peut-être pas l'éventualité la plus commune ; mais les effets salutaires de la restriction des boissons montrent qu'il en est ainsi dans certains cas.

Quant au pouvoir hydropigène de l'excès de chlorure de sodium, il ressort de nombreux faits expérimentaux et cliniques.

Reichel, en 1898, avait remarqué que la solution physiologique de sel marin était résorbée plus lentement quand elle était injectée dans un membre œdémateux que dans un membre sain ; mais ce n'était pas une démonstration du rôle propre du sel marin dans la formation de l'œdème. Hallion et Carrion, injectant dans les veines d'un animal des solutions concentrées de chlorure de sodium, avaient observé de l'œdème pulmonaire et invoqué pour l'expliquer l'augmentation de la masse du sang et l'évacuation du trop plein par la voie pulmonaire. Ce fait et son interprétation indiquaient un effort régulateur de l'organisme, plutôt que l'action propre du chlorure de sodium dans la pathogénie des hydropisies. Les expériences de Cohnheim et Litchheim et de Magnus, qui avaient provoqué des hydropisies en inondant l'organisme d'une grande quantité de liquide, concernaient plutôt la régulation de l'eau que la rétention de chlorure ; de plus ces injections massives, qui déterminent un excès de pression, souvent un laquage du sang, peuvent modifier la perméabilité des vaisseaux, provoquer des hémorragies, et ne font pas apparaître la rétention d'une substance dans les tissus comme le principal facteur hydropigène (1).

1. O. REICHEL, « Zur Frage des Ödems bei Nephritis », *Centrabl. f. inn. Med.*, oct. 1898, n° 41 ; — HALLION et CARRION, *Contrib. experiment. à la pathogénie de l'œdème*, *C. R. de la Soc. de biol.*, 25 févr. 1899, p. 156 ; « Recherches sur certaines modifications apportées à l'état du sang par les injections salées de tensions osmotiques diverses », *XIII^e Congr. internat. de méd.*, Paris, 1900, Sect. de physiologie ; — COHNHEIM et LITCHHEIM, *Virchow's Arch.*, 1877, Bd 69 ; — MAGNUS, « Ueber Diuresis », *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol.*, 1900, p. 101 ; et 1901, p. 210.

En 1901, au cours des recherches que je fis avec Loeper sur la ligature temporaire des uretères, la régulation des humeurs, la rétention des chlorures dans les tissus et la production d'un œdème histologique qui en résulte, je citai ⁽¹⁾ les expériences des auteurs précédents et j'y ajoutai un fait clinique observé par Chauffard ⁽²⁾ et qui me parut pouvoir être invoqué à l'appui du rôle de la rétention dans la production de l'œdème : chez un malade atteint d'ictère infectieux et traité par les injections salines intra-veineuses, un œdème de la face était apparu et avait disparu au moment de la polyurie de la convalescence. Considéré par Chauffard comme un effet un peu imprévu de la réhydratation, cet œdème me parut devoir être imputé à la rétention saline, d'autant plus qu'on retrouvait dans l'observation, d'après les analyses d'urine, la preuve de cette rétention chlorurée.

Enfin, en 1903, Widal ⁽³⁾ et Lemierre, répétant de propos délibéré, chez les brigthiques œdémateux, l'expérience fortuite de Chauffard, virent que l'ingestion de sel augmentait l'œdème et que sa suppression le diminuait. Ainsi se trouvait péremptoirement complété le rôle de la rétention du chlorure de sodium dans la pathogénie de l'œdème brigthique. Bientôt, d'ailleurs, des constatations analogues, faites chez des cardiaques, des cirrhotiques atteints d'ascite, étendirent ce rôle pathogénique aux autres hydropisies.

Si important que soit, dans la pathogénie des hydropisies, ce rôle du chlorure de sodium, il n'est toutefois pas exclusif. D'autres substances retenues peuvent provoquer secondairement une rétention d'eau et de chlorure de sodium allant jusqu'à l'œdème.

La rétention du chlorure de sodium peut n'être que secondaire à la rétention d'autres corps dissous. Je rappellerai simplement nos expériences avec Gaillard, cités plus haut, sur l'afflux du chlorure de sodium dans les séreuses et les muqueuses à la suite de l'introduction d'autres substances, et une autre expérience, faite avec Paiseau ⁽⁴⁾, dans laquelle nous avons, par une injection massive de sulfate de soude, provoqué l'œdème chez le lapin. Chez l'homme, on a souvent observé l'apparition de l'œdème dans des cas de diabète traités par de fortes doses répétées de bicarbonate de soude, et Widal, Lemierre et André Weill ⁽⁵⁾ ont rapporté une observation d'œdème survenu chez un ma-

1. Ch. ACHARD, « Le mécanisme régulateur de la composition du sang », *Presse médic.*, 11 sept. 1901, p. 133.

2. A. CHAUFFARD, « Recherches de physiologie pathologique dans un cas d'ictère infectieux », *Sem. médic.*, 11 avril 1900, p. 119.

3. WIDAL et LEMIERRE, « Pathogénie de certains œdèmes brigthiques ; action du chlorure de sodium ingéré », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 12 juin 1903, p. 678.

4. Ch. ACHARD et G. PAISSEAU, « A propos de l'œdème expérimental », *C. R. de la Soc. de biol.*, 7 mai 1904, p. 746.

5. F. WIDAL, LEMIERRE et A. WEILL, « Œdème par absorption massive de sulfate de magnésie », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 22 mars 1912, p. 386.

lade qui avait pris une dose excessive de sulfate de magnésie. Dans tous ces cas, il y a nécessairement rétention simultanée d'eau et de chlorure de sodium ; mais on peut aussi, dans le liquide hydropique, retrouver la substance dont l'introduction en excès a provoqué la rétention secondaire d'eau salée : c'est ainsi que j'ai trouvé avec Ribot un excès de carbonates dans le liquide pleural d'un malade atteint d'anasarque qui avait ingéré 30 grammes de bicarbonate en vingt-quatre heures et dont le poids avait monté de 2 kilogrammes.

On s'est demandé si c'est l'ion Cl ou l'ion Na qui, dans le chlorure de sodium, possède le pouvoir hydropigène, et l'on a d'abord plutôt rapporté à l'ion Cl la fixation de l'eau. Toutefois les recherches de L.-F. Meyer avec le bicarbonate de soude chez les nourrissons, celles de Magnus-Levy chez les brightiques, en comparant le chlorure de potassium au chlorure de sodium, attribuent à l'ion Na le rôle essentiel.

Léon Blum a soutenu cette dernière opinion dans une nombreuse série de travaux (1). Chez des diabétiques au régime sans sel, il a vu, après

1. LÉON BLUM, « Recherches sur le rôle des sels alcalins dans la pathogénie des œdèmes. L'action diurétique du chlorure de potassium », *Presse médic.*, 29 sept. 1920, p. 685 ; — LÉON BLUM, E. AUBEL et R. HAUSKNECHT, « Le mécanisme de l'action du chlorure de sodium et du chlorure de potassium dans les néphrites hydropigènes », Réun. biol. de Strasbourg, 10 juin 1921, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1921, t. 85, p. 121 ; *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*, 29 juill. 1921, p. 1244 ; — L. BLUM, E. AUBEL et Robert LÉVY, « L'action du chlorure de potassium dans les néphrites hydropigènes », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*, 17 juin 1921, p. 955 ; — LÉON BLUM, E. AUBEL et R. HAUSKNECHT, « Action diurétique des sels de calcium. Mécanisme de cette action », Réun. biol. de Strasbourg, 10 nov. 1921, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1921, t. 85, p. 950 ; — LÉON BLUM, E. AUBEL et Robert LÉVY, « L'action diurétique des sels de potassium dans les épanchements ascitiques et dans les œdèmes dits essentiels », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp.*, 18 nov. 1921, p. 1504 ; — LÉON BLUM, E. AUBEL et R. HAUSKNECHT, « L'action diurétique des sels de calcium dans les œdèmes généralisés. Mécanisme de cette action », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*, 25 nov. 1921, p. 1561 ; — LÉON BLUM et Olaf BANG, « L'action diurétique des sels de calcium dans l'ascite de la cirrhose du foie », *Ibid.*, 25 nov. 1921, p. 1569 ; — LÉON BLUM, « Un nouveau groupe de diurétiques : les diurétiques interstitiels. La diurèse par déplacement d'ions », *C. R. de l'Acad. des sc.*, 24 oct. 1921, t. 173, p. 744 ; — L. BLUM, E. AUBEL et R. HAUSKNECHT, « Modifications de la composition minérale du sang et des humeurs après ingestion de chlorure de calcium », Réun. biol. de Strasbourg, 9 déc. 1921, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1921, t. 85, p. 1159 ; « L'action diurétique du chlorure de calcium dans la néphrite avec œdèmes », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*, 3 févr. 1922, p. 206 ; — L. BLUM et H. SCHWAB, « L'action du chlorure de calcium dans les hydropisies cardiaques. Les dangers de l'administration prolongée de fortes doses de ce sel », *Ibid.*, 3 févr. 1922, p. 214 ; — L. BLUM, « Le traitement des affections inflammatoires des séreuses par le chlorure de calcium », *Presse médic.*, 15 mars 1922, p. 281 ; — R. HAUSKNECHT, « Recherches sur l'antagonisme entre les sels de sodium et de potassium dans les phénomènes d'hydratation », Réun. biol. de Strasbourg, 7 avril 1922, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1922, t. 86, p. 878 ; — R. LÉVY, « Sur la teneur en chlore du sang et des liquides interstitiels après administration de chlorure de potassium et de chlorure de sodium », Réun. biol. de Strasbourg, 7 avril 1922, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1922, t. 86, p. 870 ; « Sur l'influence du chlorure de calcium et du chlorure de sodium sur la concentration du sang », *Ibid.*, p. 873 ; — KRUMMENACHER, « Le traitement de la pleurésie avec épanchement par le chlorure de calcium », *Ann. de méd.*, mars 1923.

une forte ingestion de bicarbonate de soude, le poids monter de 3 kilogrammes et les bilans du chlore, du sodium et du potassium indiquer une forte rétention de sodium pour une faible rétention du chlore (1). Il a constaté que le bicarbonate de potasse aux mêmes doses ne provoque qu'une faible rétention d'eau, de même que le mélange de bicarbonate de potasse et de chlorure de potassium. De plus, les fortes doses desels de potassium et de calcium, même à l'état de chlorure, sont diurétiques et déchlorurantes. Aussi a-t-il émis l'hypothèse ingénieuse et séduisante que l'ion Na fixe l'eau, que c'est sa rétention qui fait l'œdème, et que s'il peut être déplacé par des ions K ou Ca, la résorption de l'œdème se produit. Ces ions K et Ca constituent alors des diurétiques très particuliers, qui agissent sur la structure des molécules dissoutes dans les humeurs et que l'auteur propose d'appeler diurétiques interstitiels.

A vrai dire, si l'on peut, dans les liquides hydropiques, à la suite de l'introduction dans l'organisme de fortes quantités de sels divers, autres que le chlorure de sodium, trouver en même temps que ce dernier la substance introduite en excès, le fait est simplement conforme à ce que nous ont appris nos expériences avec L. Gaillard, qui démontrent la rétention secondaire du chlorure de sodium, provoquée par d'autres substances modifiant la composition des milieux internes. Le rôle régulateur du chlorure de sodium, en tant que régulateur de la composition chimique, et son rôle hydropigène ressortent donc de ces faits cliniques, de même que de nos faits expérimentaux.

Si d'autre part, chez les malades soumis aux fortes doses de bicarbonate de soude et qui font de l'œdème, on trouve que le sodium s'élimine relativement moins que le chlore, le résultat ne permet pas de rejeter l'existence d'une rétention chlorurée. Dans les expériences que j'ai faites avec A. Ribot chez l'homme dans les néphrites hydropigène et interstitielle et dans la cirrhose avec ascite, nous avons vu l'effet d'hydratation toujours plus marqué avec le chlorure qu'avec le bicarbonate à dose équivalente en sodium.

En dosant le sodium éliminé, nous avons vu que le sodium du chlorure prend une part plus grande à l'hydratation que celui du bicarbonate, et que la déshydratation consécutive à la suppression du bicarbonate s'accompagne de l'excrétion du sodium retenu à l'état de chlorure, mais non toujours du sodium retenu à l'état de bicarbonate. De plus il nous a paru que la rétention du chlorure de sodium provoquée par le bicarbonate était indépendante de la perméabilité rénale au chlorure et à l'urée. Pour ces motifs, nous ne sommes pas surpris de voir, dans les recherches de Blum, le sodium retenu plus que le chlore après absorption de bicarbonate, puisqu'une partie du bicarbonate, avec le

1. D'après L. Blum, la dose de bicarbonate de soude hydropigène varie de 30 à 150 grammes par jour : si les urines restent acides, le bicarbonate est diurétique ; si elles sont alcalines, la rétention se produit.

sodium correspondant, peut demeurer dans l'organisme un certain temps. Mais il ne nous semble pas que ces faits soient en opposition avec le mécanisme général de la rétention hydrochlorurée secondaire au passage dans les tissus de substances en excès dans le sang.

La différence d'action du chlorure de sodium et des autres chlorures ressort d'expériences que j'ai faites avec Gaillard : les autres chlorures, introduits dans le péritoine, y provoquent un afflux de chlorure de sodium, comme les substances non chlorurées, de sorte qu'ils ne peuvent nullement se substituer physiologiquement au chlorure de sodium. Semblablement C. Longo a constaté que le chlorure de potassium ingéré n'aggrave pas comme le chlorure de sodium la néphrite uranique (1).

Quant à l'effet hydragogue des sels de potassium et de calcium et au déplacement des ions Na par des ions K et Ca, ils ne paraissent pas démontrés par les recherches de Blum. Ce qui en ressort incontestablement c'est l'effet thérapeutique, inconstant d'ailleurs. Mais alors même que le médicament provoque une résorption d'eau et une diurèse, il n'est pas démontré que les ions Na qui sont excrétés le sont autrement qu'associés à des ions Cl. Peu importe donc que ce soit l'ion Cl ou l'ion Na qui soit doué de propriétés hydropigènes si l'association des deux est nécessaire pour que l'un ou l'autre soit capable d'agir (2).

J'ai tenté, avec A. Leblanc, d'aborder le problème plus directement. Chez un premier malade, nous avons injecté deux fois dans une ascite cirrhotique du chlorure de calcium en solution hypertonique ($\Delta = -1^{\circ},8$) ; puis au bout d'une demi-heure ou une heure un quart, nous avons comparé la composition du liquide ascitique à ce qu'elle était avant l'injection : dans les deux cas, nous avons trouvé une très légère augmentation du chlore et du calcium, et une augmentation de l'acide carbonique combiné. En attribuant au chlore et à l'acide carbonique les ions Na nécessaires pour former les sels sodiques vraisemblables, le reste de sodium se trouvait un peu moindre après l'injection qu'avant. Il se peut donc qu'un peu de sodium ait été résorbé, peut-être à l'état de carbonates ; mais il faut avouer que les différences trouvées étaient légères et que, dans ces dosages délicats et forcément partiels, avec la part d'incertitude que comporte l'attribution des anions aux cations, les résultats ne peuvent entraîner la conviction.

De toute façon, il ne s'agirait que d'une action chimique de peu d'amplitude, alors même que les ions Ca sont portés au contact direct des

1. Ch. ACHARD, « La rétention locale du chlorure de sodium provoquée par les troubles de la composition des humeurs », *Rev. de méd.*, oct. 1911 ; — C. LONGO, « Intorno all'azione del cloruro di sodio sui reni normali e patologici », *Bullett. delle scienze med.*, 1913, p. 253.

2. GAROFANO et M^{lle} B. LABIN (« Valeur thérapeutique et mode d'action du lactate de calcium dans les néphrites hydropigènes », *Soc. roum. de biol.*, 25 avril 1923, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 88, p. 1238) concluent de leurs expériences que le lactate de calcium n'agit pas seulement en déplaçant l'ion Na mais en influençant aussi le rein.

ions Na du liquide hydropique, et il n'est pas certain que l'action diurétique du médicament, s'exerçant autrement que par ce déplacement d'ions Na, ne soit pas la cause de ses effets hydragogues.

Dans un second cas d'ascite cancéreuse, nous avons injecté aussi une solution hypertonique de chlorure de calcium (14^{sr},60 dans 60 centimètres cubes) et comparé le liquide péritonéal avant l'injection et une et six heures après. Nous avons noté une faible diminution de l'acide carbonique combiné, une augmentation du calcium, un taux sensiblement pareil d'albumines, un peu d'augmentation du chlore et du sodium et une diminution du potassium. Le reste de sodium, après déduction de ce qui pouvait en revenir aux carbonates et chlorures, était sensiblement le même.

Chez un troisième malade, nous avons injecté dans l'ascite cirrhotique du lactate de chaux (10 grammes dans 60 centimètres cubes) et comparé le liquide ascitique avant et une demi-heure après l'injection : nous avons trouvé une diminution nette de l'acide carbonique combiné, une augmentation du calcium, mais des taux sensiblement pareils des albumines, du chlore et du sodium. Une seconde expérience, six jours plus tard, a donné des résultats tout à fait du même ordre.

Chez le premier malade, dans la première expérience, au bout de une heure un quart, Ca était passé de 0^{sr},07 à 0^{sr},10 ; Cl de 3^{sr},69 à 3^{sr},83 ; CO² de 462 centimètres cubes à 546 ; Na de 3^{sr},39 à 3^{sr},42. Le Na restant était passé de 0^{sr},62 à 0^{sr},50 0/00.

Dans la seconde expérience, en une demi-heure, Ca était passé de 0^{sr},11 à 0^{sr},16 ; Cl de 3^{sr},68 à 3^{sr},77 ; CO² de 468 à 540 centimètres cubes ; Na de 3^{sr},30 à 3^{sr},29. Le Na restant était passé de 0^{sr},56 à 0^{sr},47 0/00. Pour un épanchement d'une quinzaine de litres, la diminution du reste Na serait donc dans ces deux cas de 1^{sr},80 et 1^{sr},35 en quantité totale.

Dans le deuxième cas, Ca était passé de 0^{sr},15 à 0^{sr},35 et 0^{sr},47 au bout de une et six heures ; CO² de 63 à 597 et 574 centimètres cubes ; Cl de 3^{sr},51 à 4^{sr},04 et 4^{sr},19 ; Na de 3^{sr},27 à 3^{sr},37 et 3^{sr},40 ; K de 0^{sr},25 à 0^{sr},18 et 0^{sr},10. Le Na restant n'avait varié que de 0^{sr},66 à 0^{sr},61 et 0^{sr},68.

Chez le troisième malade, la première fois, au bout d'une demi-heure, Ca était passé de 0^{sr},05 à 0^{sr},25 ; CO² de 470 à 390 centimètres cubes ; Cl de 3^{sr},83 à 3^{sr},90 ; Na de 3^{sr},24 à 3^{sr},16. La seconde fois, après trois quarts d'heure, Ca était passé de 0^{sr},075 à 0^{sr},24 CO² de 500 à 400 centimètres cubes ; Cl de 3^{sr},44 à 3^{sr},48 ; Na était resté à 2^{sr},88.

De tout ce que nous venons d'exposer il résulte que la genèse des hydropisies dépend de conditions multiples qui déterminent mécaniquement un courant d'extravasation liquide et parmi lesquelles une grande part semble devoir être attribuée à la prédominance de la pression hydraulique sur la pression osmotique des protéines.

Si l'on cherche à dégager la part qui revient particulièrement au chlorure de sodium, on doit reconnaître qu'elle est indirecte. L'ingestion de sel, élevant légèrement la chlorémie, nécessite un nouvel équilibre de Donnan et abaisse légèrement la pression osmotique des protéines, en même temps que peut-être elle élève légèrement la pression hydraulique. L'extravasation s'accroît. Inversement, la suppression du sel alimentaire provoque la résorption du liquide.

Il est à remarquer que l'extravasation hydropigène entraîne le sel dans les tissus, de sorte que les variations de la chlorémie sous l'influence des ingestions de sel restent minimales, amorties qu'elles sont par l'œdème. La chlorémie reste donc, chez l'œdémateux, à peu près égale, sans subir les flux et reflux que provoque passagèrement l'alimentation salée chez le sujet normal. Par là, l'œdémateux qui mange du sel ressemble au sujet sain au régime déchloruré ; mais il n'en diffère pas moins par l'incapacité de régler les sorties sur les entrées, sans que ce soit cependant la faute de son rein s'il n'y parvient pas.

Cette fixité de la chlorémie chez l'hydropique fait que le seuil de l'excrétion chlorurée reste adapté à la chlorémie, car c'est, d'après les constatations de Chabanier, l'intensité des variations de la substance dans le sang qui modifie surtout le rapport de son seuil d'excrétion à son taux sanguin.

III. — EFFETS DIVERS DE LA RÉTENTION CHLORO-SODIQUE.

Outre les hydropisies on a rattaché à la rétention du chlorure de sodium, dans les néphrites, l'augmentation de l'*albuminurie*. Widal et Javal ont signalé cette augmentation dans les néphrites hydropigènes ; je l'ai vue dans la dégénérescence amyloïde, Vaquez dans l'albuminurie orthostatique (1). On a discuté le mécanisme de cette action que certains auteurs ont hypothétiquement attribuée à un effet toxique du sel sur le rein. Elle est d'ailleurs très inconstante.

Enfin, la rétention du chlorure de sodium est accusée par certains auteurs de provoquer un accident très particulier : la *fièvre saline*. Après l'injection sous-cutanée ou intra-veineuse de chlorure de sodium, surtout chez le nourrisson, l'on peut observer une élévation de température. La pathogénie en est discutée, mais le sel n'a pas ici d'action spécifique, car d'autres substances produisent parfois le même effet, par exemple le sucre et le lactose plus que le glycose (Bingel) (2). Suivant

1. WIDAL et JAVAL, *loc. cit.*, *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp.*, 26 juin 1903, p. 733 ; — ACHARD, *Ibid.*, 31 juill., p. 998 ; — VAQUEZ, *Ibid.*, p. 999.

2. L. SCHAFF, *Berl. klin. Wochenschr.*, 13 mai 1907, p. 597 ; — H. FREUND, « Ueber das Kochsalzfiieber », *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak.*, 1911, Bd 65, p. 224 ; — S. COBLINER ; « Ueber die Wirkung von Zucker und Kochsalz auf den Säuglingsorganismus », *Jahrb. f. Kinderheilk.*, avr. 1911, p. 430 ; — FIGUERA, « La fièvre de sel et la fièvre de sucre en pédiatrie », *Arch. de méd. des enfants*, oct. 1914,

L. Meyer et Rietschel, l'action pyrétogène des solutions de sel est atténuée par l'adjonction à la solution à 7,50 0/00 d'une petite quantité de chlorure de potassium (0,10) et de chlorure de calcium (0,20).

La pléthore hydro-saline, que nous venons d'étudier en détail, n'a pas pour l'organisme malade que des inconvénients. On peut l'envisager comme une *réaction de défense*. L'extravasation d'eau salée prévient le danger d'une excessive augmentation de la masse du sang : elle dérive hors des vaisseaux, dans un système lacunaire où elles sont moins dangereuses pour les cellules, les substances toxiques retenues, qui s'y diffusent comme dans un champ d'épandage et s'y neutralisent. Le liquide d'œdème est même à ce point dépourvu de toxicité que Fleig⁽¹⁾ l'a considéré comme meilleur conservateur des fonctions cellulaires que le sérum et les solutions d'eau salée.

B. — Déshydratation saline.

La déshydratation saline, qui consiste dans la diminution de la quantité totale du chlorure de sodium contenu dans l'organisme, en même temps que de la quantité d'eau nécessaire à sa dilution, est un amoindrissement de la masse hydro-saline répartie dans l'ensemble de l'organisme, principalement dans le système lacunaire.

Elle tient en pathologie une moindre place que la pléthore hydro-saline. Peut-être son rôle n'est-il effacé qu'en apparence, parce qu'il est moins bien connu.

Ses causes sont multiples.

L'évacuation de sérosités hydropiques par ponction des séreuses, drainage des œdèmes périphériques, peut soustraire à l'organisme une grande quantité d'eau salée, mais celle-ci s'y trouvait en excès et, la cause de la rétention persistant, la sérosité se reforme ordinairement.

Des *hémorragies abondantes*, spontanées (épistaxis, métrorragies, etc.) ou artificielles (saignée) sont suivies d'une dilution passagère du sang, parce que, pour rétablir la masse de liquide salin perdue par le sang, l'eau salée des tissus — ou plutôt du système lacunaire — afflue dans les vaisseaux.

Les *excrétions abondantes* peuvent soustraire à l'organisme une quantité appréciable de chlorure de sodium. Telles sont les sueurs profuses, la diarrhée cholérique et dysentérique, les vomissements répétés de la grossesse et des sténoses pyloriques. Mais en général la perte

p. 757; — L. MEYER et RIETSCHER, *Berl. klin. Wochenschr.*, 14 déc. 1908; — A. BINGEL, « Ueber Salz und Zuckerfieber », *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak.* Bd 64, p. 1.

1. C. FLEIG, « De divers liquides organiques en tant que milieux nutritifs artificiels pour les organes isolés du corps. », *C. R. de la Soc. de biol.*, 26 oct. 1907, p. 362.

est modérée parce que ces spoliations sont compensées par une diminution de l'eau salée excrétée par l'urine. En outre, les accidents sont parfois le fait d'une suppléance éliminatoire au cours d'une rétention chlorurée, de sorte que la soustraction ne porte que sur un excès d'eau salée accumulée dans l'organisme.

Ces pertes de chlorure de sodium par d'autres émonctoires que le rein expliquent l'absence d'œdème dans certains cas où l'excrétion de l'urine est complètement abolie. Un exemple en est cité dans la thèse de mon élève A. Leblanc (1) : il s'agit d'une anurie calculuse avec sueurs profuses, vomissements et diarrhée. C'est aussi ce qu'on observe habituellement dans l'anurie de l'intoxication par le sublimé, qui s'accompagne de diarrhée et de vomissements. J'en ai parlé plus haut et j'ai noté que, malgré l'absence d'œdème, il y a toutefois un certain degré de rétention hydro-saline.

La *crise chlorurique* qui survient à la fin des maladies aiguës ou quand se résorbent les hydropisies est la cause la plus commune de la déshydratation saline observée en clinique. Mais elle ne soustrait à l'organisme que le surcroît d'eau salée retenue pendant la maladie. Dans les hydropisies, le régime déchloruré est actuellement un des principaux facteurs de cette décharge hydrochlorurée.

Lorsqu'elle se produit, on voit dans des cas assez rares, éclater divers accidents. Ce sont surtout des phénomènes cérébraux, délire, convulsions, coma (2). Andral les avait étudiés et les rapportait à l'apoplexie séreuse. Ils ont été observés chez des cardiaques par Pierre Merklen et Heitz, par Huchard, chez des brightiques par Hirtz et Lemaire, par Barié, chez un cirrhotique par P. Merklen et Heitz. J'en ai vu un cas avec Louis Ramond chez un cardiaque. La pathogénie en reste obscure.

1. A. LEBLANC, *Les méthodes d'exploration de la fonction rénale. Leur emploi clinique*, Thèse de Paris, 1919.

2. ANDRAL, *Clinique médic.*, 4^e édit., 1840, t. III, p. 161; — LOUIS MONOD, *De l'encéphalopathie albuminurique aiguë*, Thèse de Paris, 1868; — BARTELS, *Mal. des reins*, trad. franç., 1884, p. 132; — LÉOPOLD LÉVI, *Troubles nerveux d'origine hépatique*, Thèse de Paris, 1896; — EICHHORST, *Deutsche med. Wochenschr.*, 28 juin 1898; — KOSTKEWITCH, *Roussky Vratch*, 1903, n° 50; — P. MERKLEN et J. HEITZ, « Des accidents cérébraux qui surviennent au cours de la résorption de certains œdèmes », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 15 janv. 1904, p. 26, et 22 janvier, p. 45; — H. HUCHARD, « Note sur les accidents cérébraux de la résorption des œdèmes chez les cardiaques », *Ibid.*, 5 février 1904, p. 99; — ED. HIRTZ et H. LEMAIRE, « Résorption rapide des œdèmes. Polyurie et accidents cérébraux », *Ibid.*, 3 juin 1904, p. 609; — PIERRE MERKLEN, « A propos des accidents cérébraux qui surviennent au cours de la résorption des œdèmes », *Ibid.*, 24 juin 1904, p. 696; — BOUVERET, *Lyon médic.*, 21 févr. 1904; — F. MERGONI, « Accessi convulsivi che compaiono dopo rapido riassorbimento di edemi e di versamento pleurico in un arteriosclerotico con sclerosi renale », *Policlinico*, 1^{er} oct. 1904; — CH. ACHARD et L. RAMOND, « Hémiplegie transitoire survenue pendant une diurèse médicamenteuse au cours de l'asystolie », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 14 oct. 1904, p. 942; — RISPAL et L. TIMBAL, « Accidents cérébraux au cours d'une résorption d'œdèmes », *Province médic.*, 18 oct. 1913, p. 457.

La résorption de la sérosité introduit-elle dans le sang des substances toxiques emmagasinées auparavant hors des vaisseaux? mais ces sérosités semblent bien peu toxiques. Survient-il une brusque augmentation qui provoque des changements de pression, une fatigue de cœur, ou encore une dilution du sang qui en modifie l'équilibre de composition? mais on ne connaît pas d'une façon précise ces modifications présumées du sang dont l'étude offre d'ailleurs de grandes difficultés par la multiplicité des examens qui seraient nécessaires. S'agit-il, comme l'a supposé Vaquez, d'une sorte de choc par trouble de l'état colloïdal du sang? mais les symptômes semblent quelque peu différents de ceux des chocs imputables à cette pathogénie. En tout cas, on doit écarter l'hypothèse émise par quelques auteurs d'une toxicité du chlorure de sodium résorbé.

C. — Troubles attribués à l'insuffisance du sel alimentaire.

On a prêté à l'insuffisance de l'ingestion de chlorure de sodium l'apparition de désordres variés. Des récits plutôt que des observations rigoureuses font mention de troubles graves, d'anémie, d'hydropisies, de cachexie, résultant de la privation du sel alimentaire, chez des prisonniers, des populations éprouvées par la famine et la guerre (1). Il importerait de faire la part de ce qui revient en pareil cas à l'alimentation défectueuse, aux phénomènes de carence proprement dits, aux mauvaises conditions d'hygiène. On a retrouvé, d'ailleurs, au cours de la dernière guerre, ces « œdèmes de famine » sans qu'on ait incriminé dans leur pathogénie l'insuffisance de l'alimentation chlorurée.

On cite encore les expériences de J. Forster et de Lunin (2) qui, nourrissant des chiens et des souris avec des aliments privés de sel par lavages,

1. « On raconte, dit BARBIER (« Note sur le mélange de sel marin aux aliments de l'homme », *Gaz. médic. de Paris*, 1838, p. 301) que des seigneurs russes qui avaient voulu faire économie de cette dépense (de sel) pour la nourriture de leurs vassaux, ont vu ces derniers tomber dans un état de langueur et de faiblesse; ils offraient une pâleur morbide; ils étaient menacés d'un œdème général, des vers se développaient dans leurs intestins. »

John Marshall rapporte que les pauvres du comté de Cornwall, ne pouvant plus se procurer de sel par suite de la surélévation des impôts, mouraient avec de l'anémie et de l'œdème, et il ajoute que les anciennes lois de Hollande ordonnaient de nourrir les criminels avec du pain sans sel et qu'ils étaient dévorés de vers développés dans leur tube digestif.

Voilà, certes, des preuves bien peu précises de l'influence du défaut de sel, et l'on voit dans ces faits des indices manifestes des accidents de carence dont la cause est tout autre.

2. J. FORSTER, « Versuche über die Bedeutung der Aschebestandtheile in der Nahrung », *Zeitschr. f. Biol.*, 1873, Bd 9, p. 297; — LUNIN, *Ueber die Bedeutung der anorganischen Salze für die Ernährung des Thieres. Inaug. Dissert.*, Dorpat, 1880, et *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1881, Bd 5, p. 31; — CAHN, *Zeitschr. f. Physiol.*, Bd X, p. 552.

observèrent chez eux une véritable inanition : il s'agit ici d'une déminéralisation totale des aliments et non d'une simple déchloruration.

Aujourd'hui, à l'inverse de ces constatations, les faits extrêmement nombreux de malades soumis au régime déchloruré pendant fort longtemps pour des hydropisies, ou pour le traitement de l'épilepsie par les bromures, montrent qu'il n'en résulte aucun trouble pour la santé générale. J'ai suivi pendant onze mois un cirrhotique qui dut à ce régime la disparition de son ascite, sans ressentir aucun inconvénient de l'abstinence de sel. On ne note guère, outre la difficulté chez quelques sujets de se plier à une alimentation déplaisante pour leur goût, qu'une certaine diminution de l'appétit et une paresse digestive imputables à la diminution de la sécrétion chlorhydrique de l'estomac.

Quant à l'albuminurie, constatée par Wundt, Klein et Verson (1), au cours d'un régime très pauvre en chlorure de sodium, elle est assurément bien exceptionnelle, si tant est qu'on puisse l'imputer à l'abstinence de sel. Kaupp, Essaulow, Stokvis ont d'ailleurs publié des expériences qui ont donné des résultats contraires (2).

On s'est demandé si la privation de sel ne diminuerait pas la résistance aux infections, d'après des expériences de Charrin, Guillemonat et Levaditi, de Ch. Richet et Héricourt. Mais les recherches de H. Vincent sur le tétanos et la fièvre typhoïde, de Gilbert et Carnot sur la pneumonie montrent que, si de faibles doses paraissent atténuer l'infection, de fortes doses l'aggravent (3).

III

APPLICATION DES TROUBLES DE L'EXCRÉTION CHLORURÉE AU DIAGNOSTIC FONCTIONNEL

Les troubles de l'excrétion chlorurique n'ont pas seulement attiré l'attention des médecins en raison du rôle qu'ils jouent dans la réten-

1. WUNDT, « Ueber den Kochsalzgehalt des Harns », *Canstalt's Jahresber. über die Fortschr. der ges. Med.*, 1853, Bd 1, p. 136; — E. KLEIN et E. VERSON, *Sitz. Ber. der k. k. Akad. math.-phys. zu Wien*, 1867, Bd 4, p. 627.

2. W. KAUPP, *Beiträge zur Physiol. des Harnes. Arch. f. physiol. Heilk.*, 1855, Bd 14, p. 401; — ESSAULOW, *Jahresb. über die Leistungen u. Fortschr. in der ges. Med.*, 1868, Bd 1, p. 116; — B.-J. STOKVIS, « Recherches expériment. sur les conditions pathogéniques de l'albuminurie », *Journ. de méd., chir. et pharmacol. de Bruxelles*, 1867, t. 44-45.

3. CHARRIN, GUILLEMONAT et LEVADITI, « Action des matières minérales et des acides organiques sur les variations de la résistance aux maladies », *C. R. de la Soc. de biol.*, 1899, p. 754; — HÉRICOURT et CH. RICHTET, « De l'effet des médications diverses dans le traitement de la tuberculose expérimentale », *Ibid.*, 1900.

tion hydro-saline et la pathogénie des œdèmes, mais encore à cause des déductions qu'on a espéré en tirer pour apprécier les fonctions du rein par des procédés cliniques.

Selon Koranyi, l'activité de la circulation rénale serait indiquée par le rapport $\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$ dans lequel Δ est le point de congélation de l'urine et NaCl le taux du chlorure de sodium. D'après cet auteur, le chlorure sort du sang par le glomérule avec de l'eau et s'échange dans les tubes contournés avec des molécules vraiment sécrétées par un travail de concentration. Plus l'urine issue des glomérules s'écoule vite, moins l'échange moléculaire a le temps de s'accomplir dans les tubes et plus il reste dans l'urine finale de molécules chlorurées qui n'ont pu s'échanger contre des substances élaborées. Dans la formule ci-dessus le nombre des molécules totales est indiqué par le point cryoscopique Δ , et celui des molécules par le taux des chlorures.

Mais il est clair que la rétention du chlorure de sodium, ayant pour conséquence l'hypochlorurie, élève la valeur de ce rapport et que la décharge critique l'abaisse, et ces variations ne correspondent pas toujours à l'état de la circulation rénale, car on peut voir de fortes décharges d'eau et d'urée, sans décharge chlorurique. Aussi la formule ci-dessus, proposée par Koranyi, puis appliquée par Lesné et Ravaut (1) pour donner des indications sur la marche des épanchements pleuraux, dépend-elle en réalité surtout des variations de l'excrétion chlorurique, ainsi que nous l'avons fait voir avec Laubry et Grenet. Il suffit donc de suivre les oscillations de la courbe chlorurique, sans y ajouter la complication de la cryoscopie et le calcul du rapport.

Il en est de même du procédé ingénieux, imaginé par H. Claude et Balthazard (2) pour mesurer la *capacité fonctionnelle du rein*. Le point de congélation de l'urine (Δ) donnant le nombre total des molécules excrétées par l'urine, le dosage des chlorures donnant le nombre des molécules chlorées et permettant par différence de calculer le nombre des molécules achlorées, dites molécules élaborées (δ), l'échange moléculaire accompli dans le rein pourra s'exprimer par le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$. Mais la rétention du chlorure de sodium diminue ce rapport, de sorte que, pendant la période fébrile des maladies aiguës, on peut avoir une for-

p. 754; — H. VINCENT, « Influence favorisante du chlorure de sodium sur certaines infections », *Ibid.*, 4 juin 1904, p. 924; — A. GILBERT et P. CARNOT, « Action du chlorure de sodium sur le pneumocoque et l'infection pneumococcique », *Ibid.*, p. 925.

1. E. LESNÉ et P. RAVAUT, « Renseignements fournis par la cryoscopie et le dosage des chlorures sur l'évolution des pleurésies séro-fibrineuses », *Presse médic.*, 20 févr. 1902, p. 82.

2. H. CLAUDE et V. BALTHAZARD, « La cryoscopie des urines dans les affections du cœur et des reins », *Presse méd.*, 20 février 1902, p. 82.

mule d'insuffisance cardiaque, et, au moment de la décharge critique de chlorure, une formule d'imperméabilité rénale.

H. Claude et Mauté (1) ont proposé de rechercher la rétention chlorurée au moyen de l'épreuve de la chlorurie alimentaire, pour en tirer des indications sur le *pronostic des néphrites*. Mais le rôle du rein dans la rétention du chlorure de sodium étant loin d'être le facteur unique, la valeur de ce procédé se trouve très restreinte.

IV

TROUBLES DE LA SÉCRÉTION CHLORHYDRIQUE
DE L'ESTOMAC

De même que les altérations rénales et les troubles de l'équilibre chloruré modifient l'excrétion chlorurique, de même les altérations gastriques et les troubles de l'équilibre chloruré modifient la sécrétion chlorhydrique de l'estomac.

Le suc gastrique contient à l'état normal de l'acide chlorhydrique en partie libre, en partie combiné aux matières protéiques des aliments ; il renferme en outre du chlorure de sodium, des ferments (pepsine et présure), du mucus et de la salive.

Son activité est évaluée en fonction de sa teneur en acide chlorhydrique libre ou combiné. C'est l'acidité gastrique qui varie, d'ailleurs, surtout à l'état morbide, les ferments n'étant que peu modifiés, sauf dans le cas d'une atrophie très prononcée de la muqueuse. Il y a, comme l'a montré Hayem, un certain parallélisme entre la sécrétion chlorhydro-peptique et l'état de la muqueuse de l'estomac.

Pour évaluer l'acidité du suc gastrique, on pratique des épreuves chlorométriques sur le contenu de l'estomac, rejeté par les vomissements, ou retiré à jeun, ou retiré après un repas d'épreuve.

L'acide chlorhydrique libre se reconnaît très facilement par la *réaction de Gunzbourg* : II ou III gouttes du réactif à la phloroglucine-vanilline et V gouttes de suc gastrique, desséchées par la chaleur dans une capsule, donnent une coloration vermillon. Une solution aqueuse de vert brillant à 0,20 0/0, d'un bleu intense, additionnée, pour 10 centimètres cubes, de quelques gouttes de suc gastrique, vire au vert pré, puis au vert jaune, si l'acidité chlorhydrique est moyenne ; elle vire presque

1. H. CLAUDE et A. MAUTÉ, « La rétention des chlorures et la pathogénie des œdèmes au cours des néphrites », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 26 juin 1903, p. 767 ; — H. CLAUDE et MOOG, « Les éliminations urinaires dans les néphrites subaiguës diffuses dites parenchymateuses », *Ibid.*, p. 778.

instantanément au vert jaune et se décolore si l'acidité est très forte ; elle ne passe que lentement au vert si l'acidité est faible (*réaction de Lépine*).

La rétention chlorurée augmente la sécrétion chlorhydrique ; la diminution du chlorure de sodium dans l'organisme la diminue.

L'hyperacidité chlorhydrique, ou *hyperchlorhydrie*, entrave l'action des ferments gastriques, et aussi celle des ferments salivaires, de sorte que la fermentation intestinale des hydrates de carbone provoque la diarrhée. Cette hyperacidité entretient le spasme pylorique, fréquent en pareil cas, et provoque des douleurs. Elle est habituelle dans l'ulcère de l'estomac.

L'hypo-acidité chlorhydrique, ou *hypochlorhydrie*, habituelle dans le cancer de l'estomac, a pour conséquence une élaboration vicieuse des aliments carnés, des troubles de l'évacuation gastrique, une insuffisance de l'action antitoxique d'où peut résulter la diarrhée par fermentations intestinales secondaires.

Bennett et Dodds (1) ont imaginé d'évaluer cliniquement l'abondance de la sécrétion chlorhydrique, à la suite d'un repas d'épreuve, en recherchant les variations de l'acide carbonique alvéolaire, qui augmente, par suite de la rétention compensatrice dans le sang, quand de l'acide chlorhydrique est sécrété. Ils ont obtenu des résultats intéressants dans des cas d'hyper- et d'hypoasécration gastrique.

L'action locale du sel sur l'estomac, après ingestion, diminue l'acidité chlorhydrique du contenu gastrique. Si l'on met à part les expériences de Rabuteau, on trouve un accord parfait entre celles d'une série d'autres observateurs. Herzen et Leresche, chez un sujet gastrotomisé, Reichmann, au moyen de lavages d'estomac chez l'homme, Girard (de Genève) chez le chien, Wolff chez l'homme, Hayem chez le chien et l'homme, ont constaté la diminution de l'acidité chlorhydrique, le ralentissement de la digestion (2).

En même temps, le sel diminue aussi l'activité de la digestion peptique de l'albumine. Ce fait, déjà noté par Lehmann en 1850, a été vérifié depuis par une série d'expériences de digestion artificielle (3). Par le procédé de tubes de Mette pour mesurer la peptonisation de l'albumine,

1. T. Izod BENNETT et E.-C. DODDS, « Nouvelle étude de l'activité sécrétoire du tube digestif », *Arch. des mal. de l'app. digest. et de la nutrit.*, mai 1923.

2. HERZEN, *Alles und Neues über Pepsinbildung, Magenverdauung und Krankenkost*, 1885 ; — W. LERESCHE, « Influence du sel de cuisine sur l'acidité du suc gastrique », *Rev. médic. de la Suisse romande*, 1884, p. 591 ; — GIRARD, « Contrib. à l'étude de l'influence des chlorures sur la composition du suc gastrique », *Arch. de physiol.*, 1889, p. 595 ; — G. HAYEM, *Leç. de thérapéut.*, Paris, 1893, t. IV, p. 427.

3. LEHMANN, *Lehrb. der physiolog. Chem.*, Leipzig, 1850, Bd 1, p. 444 ; — AL. SCHMIDT, « Ueber die Beziehung des Kochsalzes zu einigen thierischen Fermentationsprozessen », *Pflüger's Arch.*, 1876, Bd 13, p. 93 ; — A. PETIT, « Etudes sur les ferments digestifs », *Journ. de thérapéut.*, 1880, p. 491 ; — E. PFEIFFER, « Ueber den Einfluss einiger Salze... », *Mill. d. amil. Lebensmittel Untersuch.*, Wiesbaden,

mine, Linossier a constaté qu'une proportion de 3 0/00 de sel dans le suc gastrique artificiel apporte à la dissolution de l'albumine un retard comparable à celui qui résulterait d'une diminution de 40 à 50 0/0 dans la quantité de pepsine. Or cette proportion de 3 0/00 de chlorure de sodium correspond assez bien à celle du contenu gastrique, après un repas ordinaire. Pawlow a également observé un effet retardant du sel sur la digestion pancréatique.

Seulement il faut remarquer que le taux de chloruration du contenu gastrique est sujet à varier, par suite des phénomènes de régulation que Winter a bien mis en évidence.

On voit que, si le sel des aliments excite l'appétit, il ne facilite nullement la digestion.

Par contre, l'action que la chloruration de l'organisme exerce sur la sécrétion gastrique est assez différente (1). En maintenant longtemps le chien à une alimentation sans chlorure, Voit est parvenu à tarir cette sécrétion. Cahn, Pawlow, Dastre et Frouin ont aussi provoqué la suppression de l'acidité chlorhydrique et de la sécrétion. Inversement, en opérant chez des chiens à estomac séquestré, de manière à éviter toute action du sel sur la muqueuse gastrique, ces

— Quantité de sécrétion en Cent.³ par 24 heures.
 - - - H.Cl. en Centigrammes par litre.
 Chlore total évalué en H.Cl. en Centigr.⁶⁵ par litre.

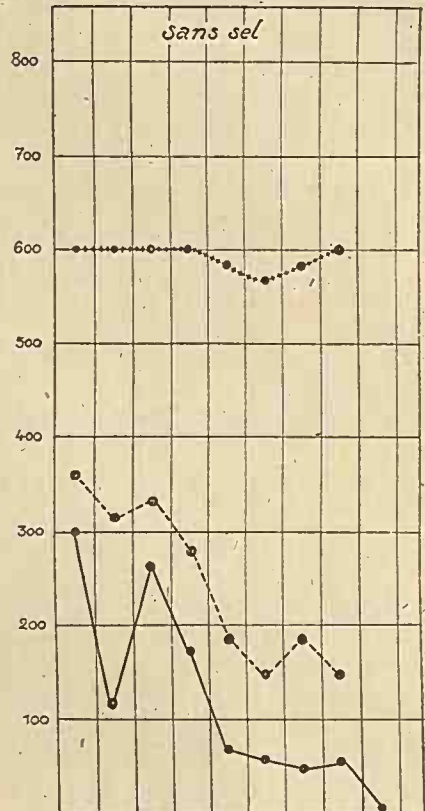


FIG. 48. — Sécrétion gastrique pendant le régime sans sel (chiens à estomac séquestré). La sécrétion diminue ainsi que l'acidité, la concentration du chlore total restant sensiblement la même (A. FROUIN).

1883-84; — HERZEN, *loc. cit.*; — S. KLIKOWICZ, « Ueber den Einfluss einiger Arzneimittel auf die künstliche Magenverdauung », *Virchow's Arch.*, 1885, Bd 102, p. 360; — G. LINOSSIER, *L'hygiène du dyspeptique*, Paris, 1900, p. 36.

1. VOIT, *Sitzungsber. der k. Akad. der Wissensch.*, München, 1869, Bd 2, p. 506; — A. CAHN, « Die Magenverdauung im Chlorhunger », *Zeitschr. f. physiolog. Chem.*, Bd 10, p. 522.

derniers expérimentateurs ont fait apparaître, par un régime très salé, une hyperchlorhydrie.

— Quantité de sécrétion en Cent.³ par 24h.²³
 H Cl en Centigrammes par litre.
 Chlore total évalué en H.Cl. en Centig.⁶⁵ par litre.

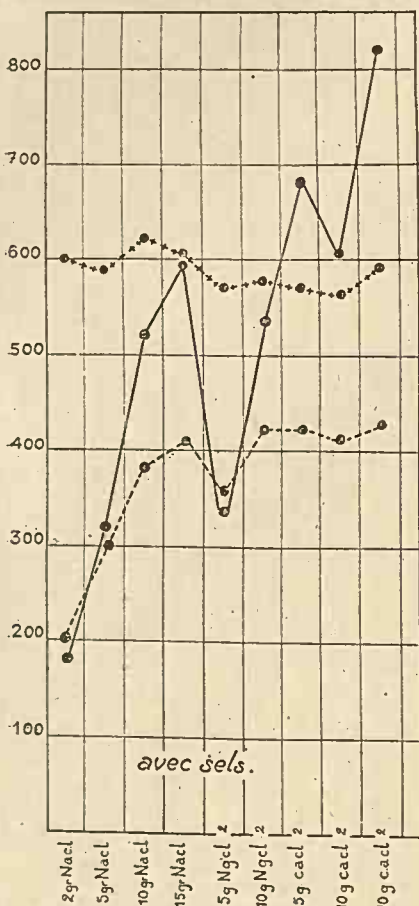


FIG. 49. — Sécrétion gastrique sous l'influence de l'addition de chlorure de sodium, puis de chlorure de calcium au régime primitivement déchloruré. La sécrétion augmente ainsi que l'acidité, la concentration du chlore total restant sensiblement la même (A. FROUIN).

Frouin (1), en introduisant dans l'estomac séquestré du chien une solution hypertonique de sel, a constaté un phénomène de régulation osmotique, qui est de règle et qui ramène le taux du chlorure à la normale; mais de plus, au bout de vingt-quatre heures, il a trouvé que la sécrétion gastrique est augmentée. De même que le sel introduit dans l'estomac, celui qu'on injecte sous la peau ou dans le péritoine augmente la sécrétion. De même aussi Girard (de Genève) a excité la sécrétion stomacale en donnant des lavements de sel.

Enfin Frouin, étudiant l'action des autres chlorures sur la sécrétion chlorhydrique, a montré ce fait intéressant que les chlorures de calcium et de magnésium possèdent la même action sécrétoire que le chlorure de sodium, de sorte que c'est bien l'ion Cl de ces sels qui est, sous ce rapport, efficace.

On peut conclure, en somme, de l'ensemble de ces recherches, que la chloruration générale de l'organisme augmente la sécrétion chlorhydrique de l'estomac, mais que l'action locale du sel dans le contenu gastrique diminue l'activité digestive.

1. A. FROUIN, « Action des chlorures sur la sécrétion gastrique », *Presse médic.*, 20 déc. 1922, p. 1096.

THÉRAPEUTIQUE

Le chlorure de sodium, substance indispensable à la vie, l'une des plus abondantes dans les milieux internes, et qui joue dans la physiologie et dans la pathologie le rôle important que nous venons de voir, occupe par là même en thérapeutique une place qui ne saurait être méconnue.

Il se prête à maints usages, soit par ses effets locaux, soit par ses effets généraux et son emploi dans l'alimentation doit être dans certains cas réglé par le médecin.

A. — Usage du sel en applications topiques.

Comme agent chimique, le chlorure de sodium sert à neutraliser les sels d'argent. Par exemple, pour limiter l'intensité et la durée d'action d'une cautérisation au nitrate d'argent, particulièrement sur la conjonctive, on lave aussitôt la partie touchée avec une solution salée. En cas d'empoisonnement par ingestion de nitrate d'argent, le sel en est l'antidote.

En solution concentrée, le sel coagule les albumines. A 10 0/0 et au-dessus, ces solutions, en lavages et applications locales, possèdent par suite des **propriétés hémostatiques**, dont la médecine populaire sait tirer profit : on connaît l'usage très répandu de plonger une main blessée dans l'eau fortement salée pour tarir l'écoulement du sang.

Andersen ⁽¹⁾ a préconisé les applications locales de sel sur les tissus cancéreux.

Mais la plupart des applications thérapeutiques du sel dérivent des qualités osmotiques de ses solutions, et par conséquent de ses propriétés physiques.

Appliqué en nature, à l'état cristallin, sur les muqueuses, le sel s'y dissout aussitôt à saturation et y produit, suivant le degré de protection de ces membranes, une irritation ou des lésions cellulaires dues à l'hy-pertonie ou tonolyse, et aussi sans doute à une action toxique ou toxolyse, en constituant une forme de **révulsion**. C'est ainsi que, ingéré à la dose de une demi ou une cuillerée à bouche, il provoque, par excitation vive de la muqueuse des voies digestives supérieures, une action ré-

1. E. ANDERSEN, *Munch. med. Wochenschr.*, 24 oct. 1924, Bd 71, n° 43.

flexe dont on a cherché à tirer parti pour arrêter les hémoptysies, prévenir les crises épileptiques.

B. — Usage du sel comme vomitif et purgatif.

C'est aussi cette action irritante qu'on met à profit lorsqu'on donne le sel comme vomitif ou purgatif. Comme **vomitif**, c'est un remède populaire contre l'ivresse. Une cuillerée à soupe de sel avec une cuillerée à café de moutarde dans une tasse d'eau chaude provoque le vomissement sans dépression consécutive. Les solutions, fortement hypertoniques aussi, à 10 ou 15 0/0⁽¹⁾, administrées en lavement sous le volume de 150 à 200 centimètres cubes, excitent la sécrétion intestinale et le péristaltisme, et déterminent un effet **purgatif**. Cantani⁽²⁾ a conseillé ces lavements pour combattre les hydropisies brightiques, et ce traitement n'est que d'une façon plus apparente que réelle en opposition avec nos connaissances actuelles sur le rôle hydropigène de la rétention chlorurée, car ces solutions concentrées sont rapidement rejetées avec des évacuations plus ou moins abondantes⁽³⁾.

Cette action du chlorure de sodium sur l'intestion entre pour une part dans les propriétés purgatives de différentes eaux minérales qui le renferment en proportion assez notable, associé généralement à d'autres sels purgatifs (chlorure de magnésium, sulfate de soude)⁽⁴⁾.

Il est probable que c'est aussi à une action osmotique, en tant que milieu hypertonique nuisible aux êtres vivants, que le sel et les lavements salés sont redevables de leur effet **vermifuge**.

1. En pratique, il suffit de mettre une poignée de gros sel (environ 60-grammes) dans 1/2 litre d'eau.

2. CANTANI, « La enteroclisi salata a scopo idragogo e antiseptico », *Giorn. di sc. med.*, 15 nov. 1891.

3. P. CARNOT et P. AMET, « Sur l'absorption des solutions salines par l'intestin », *C. R. de la Soc. de biol.*, 30 avril 1904, p. 722⁽¹⁾.

4. Voici la teneur en NaCl, par litre, de quelques **eaux minérales** employées en boisson (on doit remarquer, d'une façon générale, que l'attribution des anions aux cations est quelque peu hypothétique) :

Roucas-Blanc	20 ^{gr} ,5	NaCl sur	25 ^{gr}	de résidu sec
Nauheim (Kurbrunnen)	14,2	—	17,4	—
Hombourg (Elisabethquelle)	9,8	—	13,9	—
Kreuznach (Elisenquelle)	9,5	—	11,8	—
Wiesbaden	6,8	—	8,4	—
Kissingen (Rakoczy)	5,2	—	9,4	—
Châtel-Guyon	1,8	—	5,9	—
Brides	1,8	—	5,7	—
Marienbad (Kreuzbrunnen)	1,7	—	9,1	—
Franzesbad (Fransenzquelle)	1,2	—	5,4	—
Carlsbad	1	—	5,2	—
Saint-Gervais	1,75	—	5	—

C. — Bains salins.

En contact avec la peau, les solutions concentrées de sel produisent une certaine excitation cutanée, bien moindre que celle des muqueuses, mais qui explique sans doute les effets des bains d'eau de mer naturelle ou d'eau de sources fortement salines (1), ainsi que ceux des bains préparés avec les eaux-mères (2) de ces sources hydrominérales (La Mouillère, Salins), ou simplement avec du gros sel (1 à 3 kilogrammes pour un bain).

D. — Solutions salines. Sérums artificiels.

Dans les applications thérapeutiques que nous venons de passer en revue, le sel agit *inlus et extra* à l'état de solution hypertonique et par sa forte concentration. Mais on peut aussi l'employer comme substance indifférente, en solution inoffensive, contenant des molécules inertes au taux isotonique avec les milieux internes.

A cet état, il forme la base des solutions salines dites *sérums artificiels*. La plus simple de ces solutions est précisément celle qui renferme exclusivement du sel marin au taux de 90/00 (la solution qui congèle à

1. Voici la teneur en NaCl, par litre, de quelques sources salines employées en bains :

Biarritz-Biscous	295 ^{gr} ,65	NaCl sur 307 gr. de résidu sec		
La Mouillère-Besançon.....	283	—	298	—
Salies-de-Béarn (source Bayaa).....	245,45	—	256	—
Salsomaggiore	131,15	—	154	—
Nauheim (Friedrich Wilhelm).....	40,3			
Salies-du-Salat.....	30	—	34	—
Nauheim (grosse Sprudel).....	28,4			
Salins-du-Jura.....	22,75	—	26	—
Salins-Moutiers.....	12,50	—	16,7	—
Salies-de-Béarn (source Oraas).....	278			
Dax.....	293			
Lons-le-Saulnier (source Périgny).....	306			
Bex	300			
Rheinfelden	311			
Reichenhall.....	240			
Montecatini	22			

2. Voici la composition, par litre, de quelques eaux-mères, préparées avec le résidu d'évaporation :

La Mouillère-Besançon..	235 gr. NaCl (et 73 gr. d'autres chlorures)	sur 333 gr.
Salins	168 — (et 60,9 MgCl ²)	sur 319
Biarritz-Biscous	100 — — —)	— 418 —
Salies-de-Béarn	44 — (et 231,8 —)	— 377 —
Salsomaggiore	44,25 — (et 176,65 CaCl ²)	— 316 de résidu sec.

On emploie 1 à 5 litres d'eaux-mères pour un bain.

— 0^o,55 est à 9,1 0/00 (1). Il suffit dans la pratique de verser dans un litre d'eau 2 cuillerées à café de sel fin, dit sel de table.

Ces solutions permettent d'introduire de l'eau dans l'organisme, soit par la voie sanguine, soit par la voie sous-cutanée. Tandis que les solutions hyper- ou hypotoniques sont douloureuses et altèrent plus ou moins gravement les éléments anatomiques, la solution isotonique ne produit d'autre douleur et d'autre lésion que celles qui résultent de la distension, dans le cas d'injection sous-cutanée de grandes quantités de liquide.

Les effets thérapeutiques des injections chlorurées ne diffèrent pas essentiellement de ceux des autres solutions salines, sulfatées ou autres. A dose modérée elles produisent peut-être une action stimulante sur le système nerveux ; mais elles agissent surtout par la masse liquide qu'elles introduisent dans l'économie. Aussi conviennent-elles fort bien pour relever la tension vasculaire quand la masse du sang se trouve réduite à la suite d'hémorragies, et pour fixer de l'eau dans l'organisme, à la suite d'une déshydratation excessive provoquée par les diarrhées profuses, le choléra, les entérites infantiles.

Toutefois, certaines conditions doivent en faire restreindre ou même en proscrire tout à fait l'emploi. S'il y a une rétention de chlorure assez prononcée, il importe de les pratiquer avec circonspection et à doses modérées. Chez les malades atteints de néphrites chroniques et sujets à l'hypertension, il convient de s'en abstenir : on connaît de nombreux exemples d'accidents graves qu'elles ont provoqués dans ces circonstances (2). De même il y aurait inconvénient à en faire aux malades atteints d'hydropisies, même localisées. Elles augmentent les œdèmes et les épanchements séreux des brightiques, des cardiaques, des cirrhotiques. Il en est de même des épanchements inflammatoires : j'ai vu avec Laubry (3) le liquide d'une pleurésie aiguë s'accroître sous l'influence d'une injection saline. Alors même, qu'il n'y a pas d'hydropisie préalable, ces injections, si elles sont répétées, en cas de rétention forte, peuvent en faire apparaître, comme dans le cas d'ictère infectieux publié par A. Chauffard et dont j'ai parlé plus haut. Chez le nouveau-né athrepsique, comme je l'ai signalé avec G. Paiseau, ces injections, qui masquent la perte de poids résultant de la dénutrition, peuvent aussi

1. La solution dite physiologique, à 7,5 0/00, est hypotonique.

Une solution saline très répandue est le sérum de Hayem, contenant 5 de NaCl et 10 de sulfate de soude 0/00.

2. J. COURMONT, « Sur les dangers du chlorure de sodium administré aux malades en puissance d'anasarque », *Bull. de la Soc. médic. des hôpit. de Lyon*, 30 juin 1903 ; — A. BERGÉ, « Œdème pulmonaire provoqué par l'injection sous-cutanée de sérum artificiel », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 27 nov. 1903, p. 1349 ; — S. TORRINO, « L'abuso di cloruro di sodio come così di nefrite », *Rif. med.*, 1904, p. 217.

3. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 19 juin 1903, p. 728.

engendrer l'œdème. Dans un cas de pneumonie observé avec Laubry (1), nous avons vu éclater des accidents cérébraux à la suite d'une injection chlorurée, sans doute en raison d'un accroissement de la tension sanguine et de la masse du liquide céphalo-rachidien.

En l'absence même de rétention chlorurée, les injections massives, employées avec succès parfois, par les chirurgiens chez les opérés, ne sont pas toujours sans dangers. Il importe de savoir que les échanges régulateurs ne s'accomplissent pas toujours d'une façon parfaite dans un organisme soumis à la narcose (2). Les doses fortes de chlorure de sodium peuvent créer la rétention, et la grande masse d'eau injectée, si elle est excessive, produit par elle-même de l'œdème. Assurément cet œdème ne causerait que peu de dommages s'il restait toujours visible et n'affectait que le tissu conjonctif sous-cutané; mais il peut — et c'est une éventualité contre laquelle on ne saurait *a priori* se prémunir — se localiser aux viscères, notamment aux reins: c'est ce que nous avons constaté, avec Paiseau (3), sur le cadavre d'une femme qui, à la suite d'une opération gynécologique, avait reçu, en vingt-quatre heures, tant sous la peau que dans les veines, la dose énorme de 10 litres de solution renfermant 50 grammes de chlorure de sodium et 100 de sulfate de soude. Aussi doit-on, toutes les fois qu'on use largement de ces injections salines, en surveiller l'application et ne pas négliger de s'enquérir de ce qui s'élimine sous leur influence. L'observation clinique a, d'ailleurs, enseigné que seuls les opérés chez qui la diurèse est abondante à la suite de ces injections en retirent de bons effets, et l'expérimentation a fourni des résultats conformes (4).

Dans les intoxications par les gaz suffocants (chlore, oxychlorure de carbone, chloroformiates de méthyle chlorés) employés pendant la guerre et dont l'œdème pulmonaire était l'accident le plus redoutable, les injections salines étaient formellement contre-indiquées et les tentatives qui en avaient été faites avaient été désastreuses.

D'une manière générale, toutes les fois qu'il paraît indiqué de faire de grandes injections aqueuses et qu'on peut redouter une rétention chlorurée, il est préférable de recourir à des solutions non chlorurées.

1. Ch. ACHARD et Ch. LAUBRY, « Accidents pseudo-méningitiques à la suite d'une injection saline au cours d'une pneumonie », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 3 juill. 1903, p. 788.

2. Chez le chien endormi par le chloroforme, l'injection de grandes quantités d'eau salée dans les veines n'est pas suivie d'élimination, mais d'accumulation dans les tissus (P. DASTRE et P. LOYE). Les expériences que nous avons faites avec L. Gaillard nous ont montré que les anesthésiques généraux et certains traumatismes des centres nerveux gênent les échanges régulateurs qui s'accomplissent à travers le péritoine (Ch. ACHARD et L. GAILLARD, « Expériences sur les troubles de la régulation osmotique », *Arch. de méd. expériment.*, nov. 1905, p. 669).

3. Ch. ACHARD et G. PAISSEAU, « Injection saline massive suivie de mort », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 4 déc. 1903, p. 1362.

4. W. ERCKLENTZ, « Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Leistungen der Kochsalzinfusion », *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1903, Bd 48, p. 171.

Celles de glycose semblent être les plus recommandables, surtout si l'on y ajoute une petite proportion de matières minérales autres que le chlorure de sodium. L'inconvénient des solutions glycosées est qu'elles sont peut-être plus douloureuses et plus irritantes que celles de sel, mais avec la pratique actuelle des injections rectales sous forme de goutte à goutte, cet inconvénient disparaît.

Les solutions salines s'emploient généralement en injections sous-cutanées ou intra-veineuses. Celles-ci agissent naturellement avec plus de promptitude et permettent seules d'introduire en une fois une grande quantité de liquide, 2 litres par exemple.

On utilise encore ces solutions salines en lavements pour faire absorber de l'eau par le moyen du goutte à goutte, comme je l'indiquais tout à l'heure. En pareil cas, les précautions d'asepsie ne sont plus de rigueur. De plus, il n'est pas nécessaire non plus que la solution soit isotonique au milieu intérieur. L'eau s'absorbe dans l'intestin même sans addition de sel, mais elle s'absorbe mieux avec un certain taux salin et il convient aussi d'éviter l'hypertonie des solutions qui irrite la muqueuse. Le taux de 7 0/00 paraît recommandable.

Il est une muqueuse où la sécrétion normale est plus concentrée que le milieu intérieur : c'est la conjonctive, baignée par les larmes dont la teneur en chlorure de sodium est de 14 0/00. Aussi est-ce à ce taux de concentration qu'il convient, comme l'a fait observer A. Cantonnet (1), d'employer l'eau salée destinée au lavage des yeux et les collyres.

On a préconisé l'emploi des injections salines (1/2 litre) dans l'anesthésie chloroformique pour diluer la substance toxique et éviter les accidents.

Comme l'injection ou l'ingestion de solutions hypertoniques diminue la pression du liquide céphalo-rachidien (2), Cushing et Foley, Sachs et Belcher, Leriche, Hugson ont employé ces procédés pour combattre l'hypertension crânienne des tumeurs cérébrales et de certaines céphalalgies. Inversement on a utilisé les solutions physiologiques contre l'hypotension crânienne des fractures du crâne, et celles qui sont dues à la ponction lombaire, à la sclérose des plexus choroïdes, aux diarrhées abondantes.

1. A. CANTONNET, « Solution chlorurée isotonique aux larmes pour lavages et bains de l'œil », Congr. de la Soc. franç. d'ophtalmol., 5 mai 1908, *Arch. d'ophtalmol.*, 15 mai 1908; « Formules de collyres isotoniques aux larmes », *Ibid.*, oct. 1908.

2. L. WEED et P. M. KIBBEN, « Pressure changes in the cerebro-spinal fluid following intravenous injection of solutions of various contents », *Amer. Journ. of physiol.*, 1919, vol. 57, p. 512; — F. FOLEY et T. PUTNAM, « The effect of salt ingestion on cerebro-spinal fluid pressure and brain volume », *Ibid.*, 1920, vol. 53, p. 464; — LERICHE, « Action des solutions hypertoniques en ingestion ou injection dans le traitement de l'hypertension crânienne par tumeur », *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 17 janv. 1922; « Sur l'hypotension du liquide céphalo-rachidien », *Lyon chirurg.*, janv.-févr. 1922, p. 57; — W. HUGSON, « A method for the administration of sodium chlorid for headache », *Journ. of the Amer. medic. Assoc.*, 10 déc. 1921.

E. — Le sel alimentaire en thérapeutique.

L'emploi thérapeutique du sel, sous forme culinaire, a été préconisé dans quelques maladies.

1. — Effet eupeptique.

Comme excitateur de l'appétit, encore qu'il n'augmente pas le pouvoir digestif et ne puisse être qualifié d'eupeptique, il peut être conseillé à certains malades anorexiques ou s'alimentant d'une manière insuffisante. Il importe toutefois de s'assurer qu'il n'y a pas de cause de rétention, d'éviter l'abus et de surveiller l'addition de sel aux aliments afin de ne provoquer ni les inconvénients de la rétention, ni les troubles digestifs qui peuvent résulter du contact d'aliments trop salés avec la muqueuse gastrique.

2. — Effet diurétique.

Chez les sujets exempts de rétention, le sel ajouté aux aliments stimule la diurèse. Aussi peut-il, même chez les brigthiques, mais en dehors des périodes de rétention, produire quelques bons effets. Dans une observation de Roque et Lemoine (1) la glycosurie phlorizique, abolie tout d'abord, reparut sous l'influence de l'ingestion de sel. En pratiquant l'épreuve de la chlorurie alimentaire, H. Claude et Mauté (2) ont remarqué, dans les cas les plus favorables, une plus forte excretion de matériaux de désassimilation. On s'expliquerait ainsi, d'après eux, que certaines eaux minérales chlorurées puissent être conseillées à ces malades. Mais il est évident que la surveillance de ce traitement doit être très attentive (3).

1. ROQUE et LEMOINE, « Réveil de l'activité épithéliale au cours d'une néphrite chronique par la chlorurie expérimentale », *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 17 mai 1904, p. 203.

2. H. CLAUDE et MAUTÉ, « La rétention des chlorures et la pathogénie des œdèmes au cours des néphrites », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 26 juin 1903, p. 775 ; « Sur l'action excito-sécrétoire du chlorure de sodium dans les néphrites », *Ibid.*, 3 juin 1904, p. 620.

3. A une certaine époque, à la suite des expériences qui avaient montré la supériorité des solutions salines sur l'eau pure pour la conservation des globules du sang, on avait conseillé de saler le lait donné aux brigthiques. JACCOUD (*Tr. de pathol. int.*, 6^e édit., 1879, t. II, p. 427) prescrivait 2 à 4 grammes de sel par jour à ces malades. On sait aujourd'hui à quels mécomptes on s'exposerait en appliquant cette prescription à certains malades.

3. — Effet hydratant.

En cas de déshydratation de l'organisme, le sel peut aider à la rehydratation puisqu'il fixe l'eau.

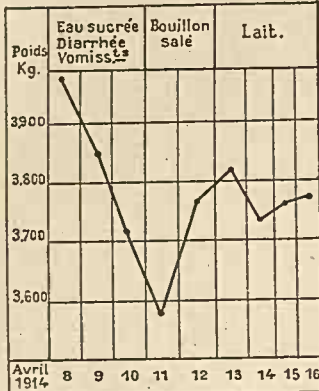


FIG. 50. — Influence du sel sur le poids d'un nourrisson athrepsique âgé de 4 mois. Mis à la diète hydrique (eau sucrée), l'enfant, atteint de vomissements et de diarrhée, perd rapidement de son poids (400 gr. en 3 jours). Mis alors à la diète hydro-saline (bouillon de légumes salé), il regagne rapidement du poids (250 gr. en 2 jours). Les troubles digestifs ayant cessé, la reprise du lait n'en est pas moins suivie d'un peu d'abaissement passager du poids, par suite de l'élimination de l'eau salée retenue en excès.

C'est ainsi notamment qu'il peut être utile dans les entérites infantiles. Le *bouillon de légumes* additionné de sel, qu'a recommandé Méry⁽¹⁾, donne à cet égard de très bons résultats. Ce bouillon, dont la valeur alimentaire est très pauvre puisque la ration quotidienne ne fournit guère qu'une centaine de calories, est substitué avec avantage à la diète hydrique. Son goût agréable le fait accepter facilement par les petits malades, et le sel qu'il renferme à un taux qui n'a rien d'irritant pour le tube digestif (5 0/00), facilite la fixation de l'eau. Son emploi évite la chute de poids très accentuée que provoque nécessairement la diète hydrique ordinaire et, bien que le médecin ne puisse se faire illusion sur sa valeur alimentaire et sur le maintien du poids qui résulte de son usage, il peut être fort utile pour rassurer les mères et leur faire accepter sans protestation le régime hydrique.

4. — Effets divers.

Le sel a encore été préconisé dans le traitement de certains états généraux où son action considérée comme tonique n'est pas très clairement établie.

Amédée Latour⁽²⁾ le conseillait dans la phthisie et recommandait le lait de chèvres dont la ration alimentaire était additionnée d'une dose

1. MÉRY, « De l'emploi des féculents et du bouillon de légumes dans le traitement de la gastro-entérite », *Soc. de pédiatrie*, oct. 1903; « Traitement des gastro-entérites par les féculents et le bouillon de légumes », *C. R. de la Soc. d'obstétr., de gynéc. et de pédiatrie*, déc. 1903.

2. A. LATOUR, *Union médic.*, 1851 et 1856, et *Note sur le traitement de la phthisie pulmonaire*, Paris, 1857.

de sel qui atteignait jusqu'à 30 grammes par jour. Depuis, on a souvent prescrit les aliments salés, le beurre salé par exemple, aux tuberculeux, aux scrofuleux, aux rachitiques. La stimulation de l'appétit explique peut-être en partie ces résultats. De plus, le sel, comme l'a montré A. Gautier, renferme des traces d'arsenic. On y trouve aussi, comme impuretés, certains autres principes minéraux.

Dans le diabète, l'emploi du sel a été conseillé par Martin Solon (1) ; de même que la limonade chlorhydrique, il diminuerait la glycosurie. Peut-être l'excitation de l'appétit, celle des fonctions rénales et la diminution de la déshydratation des tissus interviennent-elles dans les améliorations parfois observées. En général, et particulièrement chez les diabétiques maigres, le régime déchloruré ne m'a pas paru recommandable.

H. Dufour (2) s'est parfois bien trouvé de l'emploi du sel dans le tabes au début.

Nous avons dit que la rétention du chlorure de sodium représentait peut-être une réaction défensive, nuisible seulement par son excès. Il est permis de se demander si, dans les états morbides où l'on n'a guère à craindre de complications funestes de son fait seul, comme dans les maladies aiguës, il ne serait pas indiqué de la faciliter au début. C'est dans cet ordre d'idées que Bourget (de Lausanne) préconisait dans ces cas les bouillons salés. Toutefois les conséquences fâcheuses déterminées parfois par l'ingestion de sel dans la pleurésie aiguë, la phlébite, les poussées aiguës de dermatoses, commandent quelques réserves.

Même chez l'homme normal, la ration habituelle de sel ne doit pas être excessive. Bunge (1875), remarquant que certaines personnes absorbent 20 à 30 grammes de sel par jour, s'est demandé si ce n'était pas imposer aux reins une tâche trop forte. Torrindo (3) a repris cette idée et il accuse l'abus du sel d'engendrer les néphrites.

Toujours est-il que les reins déjà malades supportent souvent mal une alimentation très salée. D'ailleurs la tolérance du sel est relative et régie essentiellement par l'élimination. Aussi l'abus commence-t-il, à l'état morbide, à des doses bien inférieures à la ration habituelle de l'homme bien portant.

1. MARTIN-SOLON, *Bull. génér. de thérapeut.*, 1842, t. 22, pp. 456 et 1843, t. 25 p. 216 ; — COUTANT, Thèse de Paris, 1844 ; — BOUCHARDAT, *Mém. de l'Acad. de méd.*, 1851, p. 190.

2. H. DUFOUR, « A propos de la médication chlorurée. Réapparition des réflexes chez deux tabétiques », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 12 juin 1903, p. 699.

3. TORRINDO, « L'abuso di cloruro di sodio come causa di nefrite », *Rif. med.*, 1904, p. 217.

5. — Régimes hypochlorurés et déchlorurés.

Les inconvénients d'une alimentation riche en sel dans certaines maladies ont été reconnus empiriquement depuis longtemps ; mais une proscription commune englobait avec le sel tous les condiments et les substances réputées excitantes, et les états morbides où la rétention de sel a le plus d'inconvénients n'étaient généralement pas compris dans cette diététique. Il faut arriver à une époque toute récente pour voir l'action propre du sel établie par des recherches théoriques qui ont eu pour corollaire pratique l'emploi de régimes hypochlorurés (1).

I. — APPLICATION AU TRAITEMENT BROMURÉ DE L'ÉPILEPSIE.

Le régime hypochloruré fut institué pour la première fois en 1899, par Ch. Richet et Toulouse (2), qui se proposaient, par ce moyen, de renforcer l'effet des bromures pour le traitement des épileptiques. Ils pensaient qu'en diminuant la chloruration des humeurs et des tissus, il serait possible de substituer dans une certaine mesure les molécules bromurées aux molécules chlorurées manquantes, et par suite de rendre plus efficace et plus durable l'action thérapeutique du médicament sur les cellules. En raison de cette substitution nutritive, ils donnèrent à la méthode le nom de thérapeutique métatrophique.

Ils firent remarquer, de plus, que l'efficacité du régime hypochloruré ne se manifestait que lorsque le bromure était administré à dose moyenne, voisine de 5 grammes ; car avec les très fortes doses, 10 grammes, par exemple, l'action médicamenteuse n'est guère influencée par le plus ou moins de sel ingéré.

Les résultats publiés par Ch. Richet et Toulouse montraient que les malades pouvaient supporter sans inconvénient d'une façon très prolongée l'abstinence de sel, c'est-à-dire la privation du sel ajouté comme condiment aux aliments naturels qui, dans la ration quotidienne, renferment déjà par eux-mêmes environ 2 grammes de chlorure. Chez les épileptiques bromurés pendant ce régime, les accès devenaient beau-

1. Il est de règle en thérapeutique de proscrire toute ingestion de sel aux malades qui prennent du calomel, de peur de provoquer la formation de bichlorure de mercure, soluble et toxique. Il semble bien qu'on ait exagéré le danger de cette incompatibilité médicamenteuse.

2. Ch. RICHET et Ed. TOULOUSE, « Effets d'une alimentation pauvre en chlorures sur le traitement de l'épilepsie par le bromure de sodium », *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 20 nov. 1899, p. 850 ; — Ed. TOULOUSE, « Traitement de l'épilepsie par les bromures et l'hypochloruration », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*, 12 janv. 1900, p. 10.

coup moins fréquents (1) ; par contre, ils se rapprochaient lorsque, la dose de bromure restant la même, on ajoutait du sel à la ration.

D'une façon générale, ces résultats ont été confirmés par les recherches ultérieures (2).

On s'est demandé si les améliorations obtenues n'étaient pas dues au seul régime (3), à la diminution du sel plutôt qu'au renforcement de l'effet du bromure. Or il semble bien résulter de l'ensemble des faits que le régime hypochloruré, pas plus d'ailleurs que le régime hyperchloruré, employé seul, ne modifie les accès épileptiques ; le premier ne les diminue et le second ne les augmente pas non plus (4). Pourtant l'épilepsie n'est pas sans influencer l'équilibre chloruré de l'organisme, car elle donne lieu à des phases de rétention terminées par des crises chloruriques. Mais ces variations de l'équilibre chloruré sont l'effet de la maladie et non la cause des paroxysmes.

Lorsqu'on applique le régime déchloruré en même temps que la médication bromurée, il importe de surveiller les effets du médicament, car on peut voir, comme dans un cas de Pierre Merklen et Heitz (5), éclater des accidents toxiques avec de faibles doses. Cette observation est tout à fait conforme aux données expérimentales fournies par Lesné et Ch. Richet fils, qui montrent l'action protectrice du chlorure de sodium contre les poisons. Elle est aussi d'accord avec les recherches plus anciennes d'après lesquelles l'ingestion de sel, chez les épileptiques soumis à l'action continue du bromure, facilite l'élimination de ce médicament, de même que réciproquement le bromure accroît l'élimination du chlorure de sodium (6). C'est ce que les recherches chimiques de Toulouse et Réquier (7) ont bien mis en évidence. On discute seulement sur l'interprétation de ce fait et sur le rôle respectif qu'il convient d'attribuer soit aux modifications osmotiques entraînant un déplacement de

1. J.-N. LAUFER, *L'hypochloruration et l'action des bromures dans l'épilepsie*, Thèse de Paris, mars 1901, n° 281.

2. J.-Ch. ROUX, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1900, p. 278 ; — NACKE, *Neurolog. Centralbl.*, 15 juillet 1900, p. 645 ; — RUMPF, *Ibid.*, 15 août 1900, p. 738 ; — BALINT, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1901, n° 2 ; — G. GARBINI, *Riv. mens. di neuropatol. e psych.*, févr. 1901 ; — HELMSTADT, *Psych. Wochenschr.*, avril 1901 ; — L. CAPPELLETTI et E. d'ORMEA, *Rev. de psychiâtrie*, avril 1902, p. 165 ; — J. DEJERINE, *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 mars 1903, p. 376 ; — C. MADSEN, *Hospitalstidende*, 1903, p. 421 ; — H. SCHNITZER, *Neurolog. Centralbl.*, sept. 1902, p. 803.

3. Koloman PANDY, *Psych. Neurolog. Wochenschr.*, 1902, n° 37.

4. ENRIQUEZ et H. GRENET, « Hyperchloruration et épilepsie », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*, 5 févr. 1904, p. 100 ; — SICARD, *Ibid.*, p. 105 ; — TOULOUSE, *Ibid.*, pp. 136 et 675.

5. P. MERKLEN et J. HEITZ, « Exagération du pouvoir toxique du bromure sous l'influence de la déchloruration dans un cas d'épilepsie », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*, 12 févr. 1904, p. 134.

6. LAUDENHEIMER, « Ueber das Verhalten der Bromsalze im Körper der Epileptiker », *Neurol. Centralbl.*, 1897, p. 540 ; — LAUFER, Thèse citée, p. 158.

7. TOULOUSE et RÉQUIER, « Ingestion du sel et élimination du bromure dans l'épilepsie », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*, 11 nov. 1904, p. 1064 ; — PADERI, *Arch. ital. de biol.*, 1911, t. 55, p. 352.

molécules chlorurées et bromurées, soit à la substitution chimique du brome au chlore dans les combinaisons que forment au sein des tissus les albuminoïdes avec le chlorure de sodium (1). Tandis que Nencki et Schoumow-Simanowsky admettent la substitution, Rumpf la conteste (2). On a dit aussi que dans la sécrétion gastrique, le brome et l'iode pouvaient se substituer au chlore ; mais il ne suffit pas de trouver dans l'estomac du brome ou de l'iode pour admettre cette substitution sécrétoire, car, après introduction dans l'organisme de bromures et d'iodures, les glandes digestives peuvent éliminer ces sels et les verser dans le contenu gastrique.

Si le chlorure de sodium ingéré amoindrit l'action du bromure, il ne s'ensuit pas que tous les sels agissent de même. Le phosphate de soude, par exemple, peut être donné aux épileptiques, aux doses thérapeutiques de 5 à 10 grammes, sans diminuer l'efficacité du bromure (3). Le chlorure de sodium semble exercer son effet atténuant surtout sur les sels très voisins, les composés halogènes, bromures et iodures.

On a, d'ailleurs, observé aussi, avec les iodures, le renforcement d'action que produit le régime hypochloruré, et inversement la diminution des accidents d'iodisme par le régime hyperchloruré (4).

Mais quand on voit que le chlorure de sodium remplit un rôle physiologique tout à fait particulier et que même les autres chlorures ne lui sont nullement équivalents, il est permis de douter que les bromures et iodures puissent se substituer à lui dans des composés physiologiquement analogues. Ainsi l'interprétation « métatrophique » de l'effet du régime hyperchloruré dans la médication par les bromures apparaît-elle contestable.

En pratique, selon Toulouse (5) le régime n'a pas besoin d'être vraiment achloruré : il suffit qu'il soit simplement hypochloruré, la dose permise de sel pouvant s'élever à 5 grammes par jour. La dose de bromure qu'il convient de donner pendant ce régime peu salé n'est pas considérable : 2 à 4 grammes sont suffisants. Enfin, lorsque les malades paraissent guéris, il importe d'augmenter d'abord le sel dans l'alimentation avant de diminuer la dose quotidienne de bromure, et c'est avec

1. LINOSSIER, *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpil. de Paris*, 11 nov. 1904, p. 1070.

2. M. NENCKI et E.-O. SCHOUMOW-SIMANOWSKY, « Studien über das Chlor und die Halogene im Thierkörper », *Arch. f. experim. Pâthol. u. Pharmak.*, 1894, Bd 34, p. 313 ; — RUMPF, *Neurolog. Centralbl.*, 15 août 1900, p. 738.

3. TOULOUSE, « Minéralisation et hypochloruration dans le traitement bromuré de l'épilepsie », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpil. de Paris*, 29 janv. 1904, p. 79.

4. G. TRIA et G. D'ERRICO, *Giorn. internaz. delle Sc. med.*, 1903.

5. E. TOULOUSE, « Du sel dans l'alimentation des épileptiques », *Gaz. des hôpil.*, 21 juill. 1900 p. 829 ; « Observation d'épileptique guérie par l'hypochloruration instituée au cours de la bromuration », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpil. de Paris*, 11 mars 1904, p. 267.

une extrême lenteur, pendant des mois et même des années, que doivent être faites ces modifications.

Le régime lacté, dont les bons effets dans l'épilepsie avaient été déjà remarqués par Tissot (1) et signalés depuis par de nombreux auteurs, est, comme l'a bien montré Laufer, un bon régime d'hypochloruration. Mais il n'est pas facilement accepté toujours, ni même exempt d'inconvénients. L'alimentation mixte et privée de sel, préconisée par Ch. Richet et Toulouse, se compose de viande, d'œufs, de légumes, de farines, de laitages, de fruits, de sucre, de beurre, d'huile. Elle comporte donc une variété de mets qui en facilite grandement l'usage prolongé.

II. — APPLICATION AU TRAITEMENT DES HYDROPSIES.

En même temps que la question de la rétention chlorurée prenait son développement dans le domaine théorique, elle était presque aussitôt l'objet d'applications thérapeutiques (2).

En 1901, exposant le mécanisme de la régulation des humeurs, je disais qu'injecter aux malades en état de rétention chlorurée des solutions salines pour provoquer la diurèse, n'aboutissait qu'à remplir leurs tissus d'eau salée. Puis, avec Laubry, j'appuyai cette proposition par une série d'observations cliniques (3).

Lorsque la démonstration eût été faite par Widal et Lemierre du rôle que joue la rétention du chlorure de sodium dans la formation de l'œdème brightique, ces auteurs, avec A. Javal (4), établirent que le régime déchloruré, tel que l'avaient employé Richet et Toulouse chez les épileptiques, permettait la résorption de l'œdème brightique. Bientôt après les bienfaits de ce régime furent étendus à d'autres hydropsies et il est devenu d'application générale.

C'est ainsi que chez les cardiaques, les bons effets du régime lacté ont été rapportés par Pierre Merklen à sa pauvreté en sel et que j'ai montré avec Paiseau l'action d'arrêt qu'exerce la déchloruration sur

1. Tissot, *Traité de l'épilepsie*, 1772, p. 373.

2. Il paraît qu'en Palestine on applique depuis fort longtemps contre les œdèmes la pratique du *bakoura* (encensement), qui consiste à allumer deux fois par jour, dans un local exigü, un tas d'herbes sèches auprès du malade jusqu'à ce qu'il soit fortement incommodé par la fumée, en vue de provoquer la sudation. Mais il est de tradition de soumettre en même temps, pendant vingt à quarante jours, le malade à un régime rigoureux composé de pain sans sel et de miel exclusivement. E. ARAB, « La médecine populaire en Syrie et en Palestine », *Presse médic.*, 30 mars 1912.

3. Ch. ACHARD, *loc. cit.*, *Presse médic.*, 11 sept. 1901; — Ch. ACHARD et Ch. LAUBRY, *loc. cit.*, *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit.*, 25 avril 1902.

4. WIDAL et JAVAL, « La cure de déchloruration. Son action sur l'œdème, sur l'hydratation et sur l'albuminurie à certaines périodes de la néphrite épithéliale », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 1903, p. 733.

l'ascite (1). C'est ainsi que dans les affections du foie, où Le Gendre avait accusé l'alimentation fortement salée de provoquer l'hydropisie, j'ai obtenu avec Paisseau, par le régime déchloruré, la résorption d'une ascite cirrhotique (2). De même l'ascite de la péritonite tuberculeuse, accrue par l'alimentation riche en sel, s'est trouvée diminuée par la déchloruration dans les observations de Nobécourt et Vitry (3).

Chauffard et Boidin (4), dans les pleurésies avec épanchement, Chantemesse (5) dans la phlébite, Ravaut (6) dans certaines dermatoses, Jacquet (7) dans le coryza des albuminuriques, A. Cantonnet (8) dans le glaucome ont montré les bons effets de ce régime.

Enfin, le régime déchloruré convient encore au traitement de l'hyperchlorhydrie gastrique, comme l'ont établi des observations de H. Vincent, Laufer, Hayem (9).

C'est surtout dans les affections rénales que le régime déchloruré a été préconisé. L'œdème brighitique, ou plus exactement l'hydropisie brighitique, sous ses différentes formes, disparaît très souvent par son seul emploi. La déshydratation saline est mesurée par la diminution du poids, qui, dans les observations de Widal, atteignait 400 à 600 grammes par jour et même jusqu'à 1.200; le chlore urinaire, pendant cette phase, dépasse celui qui est ingéré; puis, les réserves accumulées dans les tissus s'épuisant, l'excrétion balance l'ingestion.

On a préconisé aussi, dans les affections rénales, le régime déchloruré alors même qu'il n'y a pas d'œdème ni de rétention chlorurée, pour combattre l'albuminurie. En dehors de l'œdème et de la rétention, les indications de ce régime dans les affections des reins me paraissent peu

1. P. MERKLEN, « La rétention du chlorure de sodium dans l'œdème cardiaque », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 19 juin 1903, p. 1165; — Ch. ACHARD et G. PAISSEAU, « Chloruration et déchloruration dans l'ascite de cause cirrhotique et cardiaque », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 6 nov. 1903, p. 1165.

2. Ch. ACHARD et G. PAISSEAU, *loc. cit.*, *Soc. méd. des hôp.*, 6 nov. 1903; — LE GENDRE, *Ibid.*, 26 juin 1903, p. 759.

3. NOBÉCOURT et VITRY, *Soc. de pédiatrie*, 25 févr. 1904; — Marie PITCHAKHTCH, *La cure de déchloruration dans la péritonite tuberculeuse à forme ascitique*, Thèse de Paris, mai 1904, n° 352; — ALWENS, *Münch. med. Wochenschr.*, 7 juin 1908.

4. A. CHAUFFARD et L. BOIDIN, « Régime lacté ou cure déchlorurée comme mode de traitement des pleurésies à épanchement », *Gaz. des hôp.*, 3 mai 1904, p. 497.

5. A. CHANTEMESSE, « La *phlegmatia alba dolens* des typhiques et le régime hypochlorurique », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 28 juill. 1903, p. 98.

6. P. RAVAUT, « Un cas de dermatite artificielle traité par la cure de déchloruration », *Gaz. des hôp.*, 26 avril 1904, p. 469.

7. L. JACQUET, « Coryza chez un albuminurique, obstruction nasale prolongée, influence favorable de l'hypochloruration », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 12 févr. 1904, p. 154.

8. A. CANTONNET, « Essai de traitement du glaucome par les substances osmotiques », *Arch. d'ophtalmol.*, janv. 1904.

9. H. VINCENT, « Hyperchlorurie alimentaire et hyperchlorhydrie », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 22 janv. 1904, p. 57; — LAUFER, « Note sur deux cas d'hyperchlorhydrie traités par le régime hypochloruré », *C. R. de la Soc. de biol.*, 23 janv. 1904, p. 117; — G. HAYEM, « Note sur les effets du chlorure de sodium dans les gastropathies », *Ibid.*, 30 janv. 1904, p. 133.

précises. Il est à recommander surtout en cas d'hypertension. Quant à la simple albuminurie, elle ne me paraît pas nécessiter la proscription absolue du sel, mais commander seulement un usage modéré, afin d'éviter que les urines soient fortement concentrées. Dans la scarlatine, où la néphrite est l'une des principales complications à craindre, le régime déchloruré est substitué avec avantage au régime lacté pour la prévenir (1).

Dans les affections cardiaques, le régime déchloruré a des indications tout aussi formelles que dans les affections rénales en cas d'hydropisies. Même en l'absence d'hydropisies, l'oligurie survenant aisément chez les asystoliques, il y aura tout intérêt à recommander aux malades sinon l'abstinence totale, du moins un emploi très modéré du sel. Il suffit, pour se convaincre de l'utilité de ce régime, de comparer par périodes successives l'état des malades pendant des périodes alternées de chloruration et de déchloruration.

De même chez les cirrhotiques, l'ingestion de chlorure de sodium accroît régulièrement l'ascite, et la suppression du sel, si elle ne parvient pas toujours à la tarir, en ralentit du moins les progrès. Maintes fois j'ai vu des cirrhotiques chez lesquels on avait dû rapprocher les ponctions jusqu'à les faire à des intervalles de trois ou quatre semaines seulement, tolérer leur épanchement pendant deux mois et plus lorsqu'ils étaient mis au régime déchloruré. Or ce résultat, le moindre de ceux qu'on peut obtenir de la déchloruration, n'est déjà pas à dédaigner. En effet, 20 litres de liquide ascitique évacués par la ponction soustraient à l'organisme environ 300 grammes d'albumine, soit la quantité contenue dans 4 litres de plasma sanguin, sans compter le glycose et des éléments minéraux utiles. La répétition fréquente d'une pareille perte ne saurait être sans dommage pour les malades (2).

Trop de praticiens, à mon avis, n'ont pas une connaissance suffisante de ces données et considèrent le régime déchloruré comme un élément très accessoire du traitement de la cirrhose avec ascite, lui attribuant même des inconvénients exagérés. Beaucoup abandonnent trop tôt ce régime parce qu'ils voient persister l'épanchement et que les malades réclament une alimentation plus satisfaisante pour leur goût. Or la persistance de l'épanchement ne signifie nullement, comme je l'ai dit tout à l'heure, l'absence de résultat, mais indique seulement un résul-

1. H. DUFOUR, « Alimentation et allaitement dans la scarlatine », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 2 juin 1905, p. 454; — CH. DORTER, « Le régime déchloruré préventif dans la scarlatine », *Ibid.*, 16 juin 1905, p. 523; — H. PATER, « Action du régime déchloruré sur les variations du poids au cours de la scarlatine », *Presse méd.*, 19 mai 1906, p. 318.

2. En opposition avec ces faits, P. SAVY et FRANCILLON (« Ascite cirrhotique; régime hyperchloruré; guérison », *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 4 avril 1911, p. 269) ont publié le cas d'un malade dont l'ascite avait été ponctionnée plusieurs fois et chez qui l'hyperchloruration ne provoqua pas la reproduction de l'ascite et fut suivie de la disparition de l'œdème des membres inférieurs.

tat incomplet qui n'est pas pour cela négligeable. Il importe de persévérer et parfois, après une longue période, on assiste à la résorption du liquide. J'ai vu un malade qui, maintenu pendant onze mois au régime sans sel, avec des alternatives de croissance et décroissance d'ascite, put quitter l'hôpital après résorption complète. Plusieurs mois après, il y revint et succomba aux progrès de la lésion du foie, mais sans que



FIG. 51. — Résorption d'une ascite cirrhotique, chute du poids sous l'influence du régime déchloruré.

l'épanchement se fût reproduit. Or l'autopsie, faite dans le service de mon collègue E. Hirtz, montra un fait très instructif : grâce à la disparition du liquide, des adhérences péritonéales s'étaient établies dans lesquelles des communications vasculaires avaient pu se former entre la circulation générale de la veine cave inférieure et le système porte, réalisant ainsi d'une façon spontanée ce qu'on a cherché parfois à obtenir chirurgicalement par l'opération de Talma, ou omentopexie (1).

Il n'en va d'ailleurs pas autrement pour les hydropisies des brightiques et des cardiaques. Il s'en faut que le régime sans sel fasse toujours disparaître l'œdème de ces malades. Il y a des œdèmes irréductibles, tant chez les cardiaques que chez les brightiques : il n'en est pas moins vrai que l'ingestion de sel chez les uns comme chez les autres a pour conséquence régulière l'accroissement de l'hydropisie. Il est donc indiqué

1. Voir sur ce sujet : Ch. ACHARD, *Clinique médic. de l'hôpital Beaujon*, 2^e série, Paris, 1925, p. 248.

toujours d'instituer chez eux le régime sans sel et d'y persévérer.

En préconisant ce régime, on ne doit évidemment pas ignorer qu'il ne saurait atteindre la cause même de la maladie rénale, cardiaque ou hépatique. Ce n'est pas la privation de sel qui modifie la sclérose ou les altérations tubulaires des reins, qui améliore le jeu du myocarde, ou qui ralentit la sclérose du foie. Seulement ce régime supprime ou atténue l'un des effets de ces lésions, effet qui tout au moins est gênant pour les malades et qui les expose parfois même à des dangers redoutables, tels que l'excoriation cutanée suivie d'infection des régions œdématisées, voire même une complication mortelle d'œdème aigu du poumon ou d'hydropisie cérébro-méningée.

En d'autres termes, le régime déchloruré est un moyen de traitement qui ne s'adresse pas à la cause essentielle de la maladie hydropigène et qui ne fait pas disparaître d'une façon définitive les conditions productrices de l'hydropisie. C'est un traitement palliatif, mais capable de procurer des résultats extrêmement utiles.

Dans toutes les catégories d'hydropisies, nous voyons le régime déchloruré donner des résultats de trois degrés : la résorption du liquide, l'action suspensive, c'est-à-dire l'état stationnaire du liquide, et l'accroissement de l'épanchement, mais avec un ralentissement dans sa progression.

C'est surtout au début de l'hydropisie que le régime se montre efficace. Il peut ainsi arrêter net l'anasarque des néphrites aiguës ou des poussées aiguës des néphrites chroniques. Il peut même prévenir l'œdème de la néphrite scarlatineuse qu'on ne voit plus guère aujourd'hui parce que l'on soumet les scarlatineux au régime hypochloruré. Dans les cardiopathies, dans l'ascite cirrhotique, c'est aussi dans les premières périodes de la maladie que le régime est suivi des effets les plus marqués.

On peut concevoir l'inégale fréquence de ces résultats heureux dans les diverses rétentions hydrochlorurées. Celles qui surviennent dans les affections rénales sont liées surtout à des lésions superficielles des tubes, qui ne sont pas toujours irrémédiables : l'alimentation déchlorurée atténuée instantanément pour ainsi dire les fâcheux effets de la rétention en permettant à l'organisme d'éliminer plus de sel qu'il n'en reçoit, surtout quand on y joint aussi la restriction des boissons. On gagne ainsi du temps et la lésion rénale s'atténuant, la rétention et sa cause même disparaissent. Il n'en est plus de même à une période avancée où l'organisme est profondément troublé, où vraisemblablement des causes extra-rénales de rétention d'eau et de chlorure de sodium existent, qui rendent l'hydropisie permanente et irréductible.

Dans les affections cardiaques, les hydropisies liées à une asystolie passagère sont atténuées ou effacées par la déchloruration qui permet aussi de gagner du temps et d'attendre que, la poussée d'insuffisance cardiaque ayant disparu, l'élimination de l'eau et du chlorure de so-

dium ait repris son ampleur normale. Mais quand le trouble cardiaque devient permanent, il entretient aussi la permanence de la rétention hydro-saline et le régime sans sel perd beaucoup de son efficacité.

Dans les hydropisies localisées de cause surtout mécanique, telles que l'ascite cirrhotique, l'œdème phlébitique, il n'y a pas de cause de rétention générale ; mais la rétention, pour locale qu'elle soit, n'en est que plus serrée.

L'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque déterminent la rétention hydro-saline dans tout l'ensemble du système lacunaire, ce qui donne à la déchloruration un champ d'action très vaste, de sorte que rapidement une grande quantité de la sérosité retenue peut passer dans la circulation pour s'éliminer dans la mesure compatible avec les facultés d'élimination dont l'organisme dispose. Dans les hydropisies localisées, le champ d'action de la déchloruration est beaucoup plus restreint, en même temps que l'obstacle qui détermine la rétention est souvent plus durable, en particulier dans la cirrhose du foie. Aussi la résorption complète et rapide de l'ascite cirrhotique n'est-elle pas l'éventualité la plus fréquente ; aussi voit-on les œdèmes surajoutés à l'ascite se résorber ordinairement plus vite et mieux que le liquide péritonéal, comme l'avait observé Chauffard, comme l'a vu Lemierre et comme je l'ai plusieurs fois constaté moi-même.

De même les épanchements inflammatoires, où la cause locale agit d'une façon permanente, ne cèdent guère au régime sans sel, encore que l'hyperchloruration puisse les augmenter.

Lorsque la rétention hydro-saline prend fin, la tolérance pour le sel reparait à un certain degré. Widal, Lemierre et Javal ont cité des cas de néphrite parenchymateuse où le malade devint capable de supporter des doses de sel assez élevées. J'ai observé avec Paisseau, des cas semblables dans la néphrite interstitielle. Chez les cardiaques, Widal, Froin et Digne ont vu la tolérance pour le sel s'élever à 20 grammes. Dans les cirrhoses du foie, Olmer et Audibert, moi-même avec Paisseau, avons démontré ce rétablissement d'une tolérance relativement forte, après disparition de l'ascite (1). D'autres exemples analogues concernant la résorption d'épanchements pleuraux ont été rapportés par Chauffard et Boidin, Paul Courmont et Nicolas (2). Il peut même arriver, comme l'ont signalé Widal, Froin et Digne, que la tolérance du sel reparaisse avant que l'œdème soit entièrement effacé : le courant d'eau salée s'est alors rétabli, la cause de la rétention a cessé, mais tous ses effets n'ont

1. WIDAL et LEMIERRE, *Soc. méd. des hôpit.*, 12 juin 1903, p. 678 ; — WIDAL et JAVAL, *Ibid.*, 26 juin, p. 733 ; — WIDAL, FROIN et DIGNE, *Ibid.*, 13 nov. 1903, p. 1208 ; — OLMER et AUDIBERT, *Marseille méd.*, 1^{er} oct. 1903, p. 591 ; — ACHARD et PAISSEAU, *Soc. méd. des hôpit.*, 6 nov. 1903, p. 1165.

2. CHAUFFARD et BOIDIN, *Gaz. des hôpit.*, 3 mai 1904 ; — P. COURMONT et NICOLAS, *Soc. méd. des hôpit. de Lyon*, 21 juin 1904, p. 266.

pas encore disparu, de même qu'un fleuve débordé, rentrant dans son lit, laisse pour quelque temps ses rives inondées.

Ce fait, pour le dire en passant, est bien propre à montrer qu'il y a dans le mécanisme de l'œdème quelque chose de plus que la rétention hydro-saline, et que les influences locales, troubles vasculaires et vasomoteurs, altérations des tissus, jouent un rôle important dans l'accumulation de la sérosité qui le caractérise.

Une remarque qui intéresse la pratique me paraît devoir être faite au sujet de l'action du régime déchloruré sur les hydropisies : c'est que ce régime est surtout efficace lorsque les malades sont en état d'ingérer et de digérer une certaine quantité d'aliments. Ceux qui ne mangent ni ne boivent, et qui pourtant réalisent au mieux la privation de sel et d'eau, ne résorbent souvent pas leurs œdèmes. Il paraît nécessaire, pour que la résorption se fasse, que l'organisme accomplisse un travail nutritif, indispensable au jeu des échanges. Il ne suffit pas toujours de déchlorurer ni de déshydrater les aliments pour déchlorurer et déshydrater le malade, et il importe qu'un courant d'excrétion se produise pour entraîner l'excès d'eau salée.

Tous ces faits observés dans l'application du régime déchloruré concourent à montrer que la rétention hydro-saline survient toutes les fois que l'organisme est exposé à excréter moins d'eau et de chlorure de sodium qu'il n'en reçoit. Privé d'eau et de sel, il cessera d'accumuler un excès de sérosité, mais ne perdra de ses réserves que s'il a conservé une faculté d'excrétion. Privé d'eau mais non de sel, s'il y a des causes de rétention saline, il retiendra l'eau nécessaire pour la dilution du sel retenu. Privé de sel, mais non d'eau, il perdra l'excès d'eau salée s'il n'y a pas d'obstacle à l'élimination de l'eau ; sinon, comme il arrive chez les oliguriques, notamment dans les cardiopathies et les néphrites, une certaine quantité d'eau sera retenue, avec une chlorémie relativement faible.

Le plus souvent ce sont les apports d'eau et de sel ingérés qui fournissent les éléments de la sérosité hydropique ; mais il peut arriver, quand l'organisme dispose d'une réserve d'eau salée, qu'une sérosité hydropique évacuée par ponction se reforme aux dépens de cette réserve si la cause locale de rétention est assez puissante. C'est ainsi que Lemierre (1) a vu se reformer rapidement après ponction l'ascite cirrhotique aux dépens d'un œdème des membres inférieurs.

C'est ainsi que j'ai vu avec Paiseau se reproduire en quelques heures et passagèrement l'ascite après injection dans le péritoine de solutions

1. A. LEMIERRE et Jean LÉVESQUE, « Les grands œdèmes au cours de la cirrhose de Laennec. Leur relation avec l'ascite, leur pathogénie et leur traitement », *Presse médic.*, 29 nov. 1922, p. 1029 ; « Les déplacements des infiltrations périphériques vers les grandes sécrues chez les cirrhotiques, les brightiques et les cardiaques. Leur importance dans le traitement des hydropisies », *Presse médic.*, 2 mai 1923, p. 397.

concentrées de substances diverses, l'accroissement subit de la concentration moléculaire provoquant dans la séreuse un afflux d'eau salée empruntée aux réserves du système lacunaire.

L'application du régime déchloruré doit être surveillée. Pour juger de son efficacité, le clinicien dispose de deux moyens : le dosage de l'excrétion chlorurée par l'urine et les pesées successives du malade. Ce dernier moyen est plus à la portée du praticien et suffit quand il s'agit de malades chroniques, indemnes de complications aiguës, et dont la nutrition générale est dans un état relativement stable.

Cette surveillance du régime est nécessaire, parce qu'elle révèle les infractions, voulues ou non, qui ne sont pas très rares, et aussi parce qu'elle permet de ne pas prolonger outre mesure la sévérité de la cure. En effet, lorsque l'œdème ayant disparu, le poids reste stationnaire et l'élimination chlorurique également fixe, on peut essayer d'ajouter à la ration une petite dose de sel et, s'il n'y a pas de rétention, de l'élever ensuite avec prudence, de manière à tâter en quelque sorte la tolérance de l'organisme.

Comme toute alimentation systématique, le régime déchloruré, malgré la variété d'aliments qu'il comporte, n'est pas exempt d'inconvénients. Pour certains malades, la privation du sel est un sacrifice pénible. A la longue, elle provoque souvent le dégoût. Il est même permis de se demander si elle ne déterminerait pas quelques troubles. Nous avons examiné déjà cette question à propos de l'action physiologique du sel et nous croyons que les méfaits attribués à sa privation ne résistent pas à la critique. Mais elle mérite d'être envisagée aussi à l'état morbide. Chez les polydipsiques, chez les diabétiques maigres, la déchloruration m'a paru mal supportée. D'autre part, l'abstinence de sel entraîne l'usage d'autres condiments : vinaigre, épices, moutarde, qui ne sont pas sans inconvénients et peuvent déterminer chez les malades des troubles gastriques ou aggraver des désordres hépatiques ou rénaux.

Aussi importe-t-il de ne pas trop prolonger le régime déchloruré au delà du temps nécessaire et d'en atténuer la rigueur par l'addition croissante de petites doses de sel, à mesure qu'une surveillance judicieuse en aura montré la possibilité.

III. — PRATIQUE DU RÉGIME DÉCHLORURÉ.

Nous avons vu que la plupart des aliments d'un régime normal, consommés au naturel et sans addition de sel culinaire, contiennent une certaine proportion de chlorure de sodium. Cet apport est-il suffisant pour couvrir les besoins de l'organisme et quel en est le minimum indispensable ?

W. Kaupp a vécu douze jours sans éprouver aucun trouble en n'ab-

sorbant quotidiennement que 1^{er},50 de sel (1). Les observations, très nombreuses aujourd'hui, d'épileptiques soumis fort longtemps au régime hypochloruré, montrent bien qu'avec une ration minime de sel, la santé n'est nullement compromise.

Forel a signalé à la Société Vaudoise de médecine l'existence d'une communauté de végétariens établie près de Locarno et s'abstenant rigoureusement de sel : deux sujets n'ayant pas absorbé un grain de sel depuis trois ans s'étaient maintenus en parfaite santé.

Si donc le chlorure de sodium est indispensable à l'organisme, la dose nécessaire, la ration d'entretien peut être fixée aux environs de 2 grammes. Or, chez les malades qui en possèdent une réserve par suite de la rétention, cette ration peut être encore abaissée, de sorte qu'une ration suffisante quant aux autres substances en apporte toujours assez dans les aliments naturels sans qu'il soit nécessaire d'en ajouter.

Dans la pratique, le régime lacté, si fréquemment employé, est une des formes du régime hypochloruré. Toutefois, comme le lait de vache renferme environ 1^{er},50 de chlorure de sodium par litre, une ration de 3 litres de lait introduit quotidiennement dans l'organisme une quantité de sel qui dépasse celle d'un régime déchloruré plus varié. De plus, le régime strictement lacté a le désavantage d'introduire un volume de liquide excessif, dans les cas d'hydropisie où la réduction des boissons est de mise. Enfin la digestion du lait n'est pas toujours facile chez certains malades. On s'explique, par conséquent, que les résultats du régime lacté, dans la cure des œdèmes, soient souvent inférieurs à ceux du régime ordinaire sans sel. On voit notamment l'ascite cirrhotique souvent mieux influencée par ce dernier régime que par le régime lacté exclusif. J'ai publié (2) le cas d'un cirrhotique (*fig.* 52) soumis d'abord au lait exclusivement pendant quatre mois et qui dut subir pendant ce temps, à cause d'une oligurie et même d'une anurie complète revenant presque tous les quinze jours, 8 ponctions évacuant 761,300 de liquide ; mis ensuite au régime déchloruré avec des aliments variés, il n'eut plus, pendant cinq mois, qu'à subir 5 ponctions évacuant 501,600. On peut dire que la substitution du régime déchloruré au régime lacté lui fit faire l'économie de 30 0/0 de sérosité.

On a préparé industriellement des laits déchlorurés qui ne renferment que quelques centigrammes de chlorure de sodium par litre. J'en ai fait l'essai, et avec succès, notamment dans un cas de cirrhose avec ascite.

Une très grande variété d'aliments peut entrer dans le régime déchloruré.

1. W. KAUPP, « Beiträge zur Physiologie des Harnes », *Arch. f. physiol. Heilk.*, 1855, Bd 14, p. 387.

2. *Loc. cit.*, Congrès de Liège, 1905.

La viande crue renferme peu de chlorures : encore s'agit-il de chlorure de potassium plutôt que de chlorure de sodium. La chair de mammifères contient en moyenne, d'après Laufer, 1 gramme de chlorures

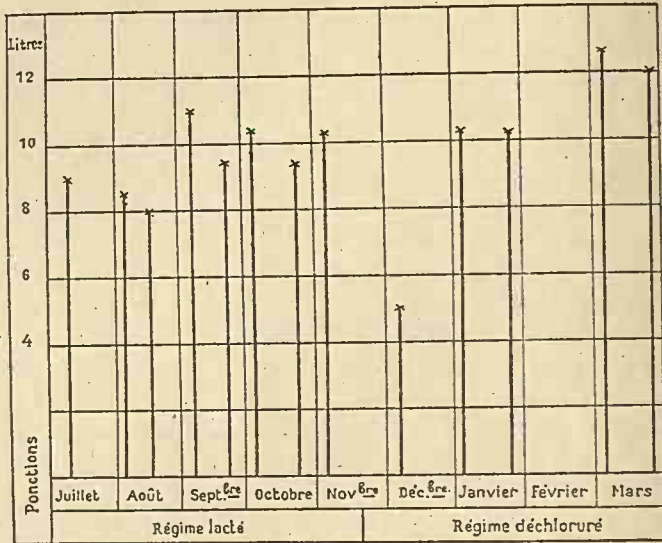


Fig. 52. — Influence du régime déchloruré sur une ascite cirrhotique récidivante, qui nécessitait, à cause de l'anurie, des ponctions répétées. Après substitution du régime sans sel au régime lacté, les ponctions peuvent être plus espacées. Pendant 4 mois de régime lacté, 8 ponctions avaient évacué 73^l,300 ; pendant 5 mois de régime déchloruré, 5 ponctions n'ont évacué que 50^l,600, soit une économie de 30 0/0 de sérosité.

(évalués en NaCl, soit 1^{gr},40 de KCl 0/00). Meillère a trouvé 0^{gr},35 0/00 (1). On peut la consommer sans sel, crue ou rôtie avec du

1. Les viandes noires des animaux sauvages, qui doivent leur couleur au sang qu'elles ont conservé, renferment plus de chlorure de sodium que les viandes de boucherie. De même la chair du canard tué par étouffement en renferme plus que celle du canard tué par décapitation.

La viande bouillie dans l'eau pure, d'après Liebig, est entièrement dépouillée de chlorures, et le bouillon renferme la totalité des chlorures de la viande fraîche. Ces chlorures sont composés de 0^{gr},72 KCl et 0^{gr},15 NaCl par litre de bouillon non additionné de sel. La viande bouillie dans l'eau salée pour la préparation du bouillon ordinaire, et égouttée, retient un peu de chlorure : 0^{gr},84 0/00 d'après Meillère.

La viande salée contient une forte quantité de chlorure de sodium. D'après E. Voit, 1.000 parties de viande fraîche absorbent 43 grammes de sel marin. Dans le jambon salé, il y a 50 0/00 de sel. Pour 100 de cendres, le chlore se trouve dans les proportions suivantes :

Porc frais.....	0 ^{gr} ,62 Cl 0/00	Bœuf frais.....	4 ^{gr} ,86 Cl 0/00
— salé.....	53 ,72 —	— salé.....	25 ,95 —

Les produits alimentaires vendus sous le nom d'extrait de viande contiennent beaucoup de sel : près de 20 grammes 0/00 dans l'extrait Liebig, d'après G. Pou-

beurre, en l'assaisonnant avec un peu de vinaigre ou de jus de citron, ou encore bouillie et assaisonnée d'huile, de vinaigre et d'un peu de moutarde. On peut aussi lui donner un goût légèrement salé, en le saupoudrant d'un peu de nitrate de potasse ou de soude pulvérisé (2 ou 3 grammes par jour) dont on connaît les propriétés diurétiques, ou de chlorure de potassium (Magnus Lévy) : cette addition doit être faite au moment du repas, car on a observé, au contact plus ou moins prolongé avec la viande fraîche, la réduction du nitrate en nitrite, qui est toxique.

On a préparé diverses poudres (tartrates, glutamates, nitrates) pour remplacer le sel de table : elles ne sont, en général, acceptées que d'une façon temporaire.

Les œufs ne contiennent qu'une faible quantité de chlorures ; dans un œuf de poule de 35 grammes, Laufer les évalue à 0^{sr},25 (1).

Parmi les aliments végétaux, ce sont surtout les farineux (2), en raison de leur valeur nutritive, qu'il convient de donner dans l'alimentation déchlorurée. Le riz ne renferme que des traces de chlorure de sodium ; il peut être préparé au lait, sucré, parfumé avec des sirops de groseille, framboise, etc. Les pommes de terre sont aussi très pauvres en sel et se prêtent à des préparations très variées : cuites au four avec du beurre, ou rissolées au beurre, assaisonnées à l'huile et au vinaigre, ou en purée avec un peu de lait.

Les farines (maïs, gruau, riz, orge, sarrasin, avoine) sous forme de bouillies au lait sucrées, de pâtes alimentaires, de crêpes, de pâtisseries, conviennent fort bien au régime déchloruré.

On peut aussi donner les petits pois au sucre, les carottes, les navets,

chét. Le suc de viande desséché dans le vide (préparation dite zomol), en renferme 16^{sr},60 ; le produit dit suc Vital, 2^{sr},50 (MEILLÈRE).

Le boudin, le cervelas, préparés avec le sang de porc, sont riches en sel.

La chair des poissons de mer contient beaucoup plus de chlore que celle des poissons d'eau douce et ce chlore est surtout à l'état de chlorure de sodium. Pour 1.000 parties fraîches, on trouve :

Aiglefin (poisson de mer).....	4 ^{sr} ,3 Cl.
Brochet (poisson d'eau douce).....	0 ,3

Le hareng salé contient, d'après Almen, 145 0/00 de NaCl ; la morue salée et desséchée, 85 ; les anchois, 200 (Munck et Ewald).

1. Le caviar frais (œufs d'esturgeon) contient peu de chlorure. Mais le caviar salé, le plus ordinairement consommé en France, contient 60 0/00 de sel.

2. Voici la teneur en chlorure de sodium des principaux farineux p. 1.000 de parties fraîches :

König		Moleschott	
Lentilles	1,40 NaCl	Châtaignes.....	0,74 NaCl
Pois.....	0,68 —	Froment	0,41 —
Pommes de terre ...	0,80 —	Pommes de terre.	0,13 —
Haricots	0,50 —	Pois	0,44 — et 0,67 KCl
Seigle	0,098 —	A. Gautier	
Riz	0,07 —	Fèves.....	0,398 NaCl
Farine de froment ...	0,05 —		

les haricots verts, les poireaux, et quelques légumes herbacés, épinards au sucre, céleri, fenouil, salades (1).

Les fruits (2) pourront être donnés largement, soit crus, soit cuits, en compotes, confitures, pâtisserie.

Le pain contient habituellement une quantité notable de sel. Suivant Läufer, le pain de ménage en renferme 5 à 6 grammes par kilogramme, le pain de luxe, 8 à 10; le petit pain dit croissant, 15.

Les malades devront donc s'en abstenir et le remplacer par des pommes de terre bouillies. S'ils n'en peuvent supporter la privation, ce qui est fréquent dans notre pays, ils devront consommer du pain préparé sans sel, car la farine ne renfermant pour ainsi pas de chlorure, tout le sel du pain ordinaire lui est ajouté pendant sa fabrication. Imaginé tout d'abord par A. Marie, pour les épileptiques soumis au régime hypochloruré pendant la bromuration, ce pain sans sel est aujourd'hui confectionné assez facilement par les boulangers, et l'industrie en prépare sous diverses formes (biscottes, etc.). Le pain déchloruré des hôpitaux renferme environ 1 gramme NaCl par kilogramme (3).

La pâte des pâtisseries doit être également privée de sel.

Le bouillon, qui retient la plupart des chlorures de la viande et auquel on ajoute d'ordinaire une forte proportion de sel, sera interdit. C'est, avec le pain, les deux principales préparations culinaires qui introduisent d'une façon régulière le plus de sel dans l'économie. Le bouillon des hôpitaux, analysé par Meillère, contient de 8 à 12 grammes

1. Les choux-fleurs contiennent p. 1.000 de parties fraîches 0^{sr},60 de Cl, la laitue romaine 0,04, les épinards 1^{sr},26.

Il y a lieu de remarquer que, comme l'a montré PÉLIGOT (*C. R. de l'Acad. des sc.*, 1867, t. 69, p. 1269), les végétaux croissant près de la mer ou sur des terrains salés renferment une proportion de sodium relativement élevée à cause du dépôt mécanique de chlorure de sodium qui se fait à leur surface et qui provient des embruns de la mer. D'autre part les pluies, au voisinage de la mer, ramènent sur le sol une quantité assez notable de ce sel. Is. PIERRE (*Dictionn. de chimie de Wurtz*) a calculé qu'un hectare de terre près de Caen reçoit en un an par les pluies 59 kilogrammes de chlorures dont 44 de NaCl. Les analyses de PASSERINI (*Ann. agronom.*, 1895, p. 399), sur l'eau de pluie recueillie au bord de la mer à Livourne, donnent 0^{sr},19 de NaCl, tandis que celles de MUNTZ (*C. R. de l'Acad. des sc.*, 1891, t. 112, p. 447), sur l'eau de pluie recueillie loin de la mer, sur une haute montagne, le pic du Midi, ne donnent que 0^{sr},00034 par litre.

2. Voici la teneur en chlorures de quelques fruits, pour 1.000 de parties fraîches :

Moleschott		Marcano et Muntz	
Fraises	0,24 NaCl	Banane	0,27 KCl
Cerises	0,14 —		
Groseilles à maquereau..	0,06 —		
Prunes	0,03 —		
Poires	traces.		

3. Il est avantageux de préparer le pain sans sel avec de la farine de gruau en y ajoutant, pour faire la pâte, en même temps que l'eau, une petite quantité de lait (F. GADAUD).

de chlorure de sodium par litre. On peut toutefois permettre le bouillon fait sans sel et que l'on salera avec du bromure pour les épileptiques (1). On peut aussi faire du bouillon de légumes en l'aromatisant avec des herbes fortement sapides, estragon, céleri. Les aromates, d'ailleurs, thym, laurier, oignon, ail, etc., pourront faciliter la confection de la cuisine déchlorurée.

Le lait de vache est assez pauvre en chlorures (2), puisqu'il n'en contient que 1^{er},30 à 1^{er},80 par litre en NaCl. Si donc le régime lacté exclusif, comme nous l'avons indiqué plus haut, en apporte une quantité parfois trop forte, on peut, du moins, conseiller au malade d'en prendre une quantité modérée, pour préparer des potages et bouillies, des crèmes, des entremets. On peut user avec avantage du lait déchloruré préparé par l'industrie.

Les fromages frais (fromage à la crème, fromage suisse), sans addition de sel, constituent d'excellents aliments dans le régime déchloruré, puisqu'ils contiennent les matières grasses et protéiques du lait. Le fromage de Gruyère, d'après les analyses de Duclaux, ne renferme qu'une très petite quantité de sel, bien qu'il ait une saveur légèrement salée. J'ai fait vérifier par L. Gaillard cette très faible teneur en chlorures de plusieurs échantillons. C'est un précieux aliment, à cause de sa valeur nutritive et de sa saveur. Les malades pourront assaisonner avec ce fromage râpé les nouilles et le macaroni, le bouillon, qui sans sel sont difficilement acceptés.

Composition des fromages (LINET et LOUIS AMMANN).

	Eau 0/0	Matières grasses 0/0	Matières azotées 0/0	Az soluble 0/0 de l'Az total	AzH ⁺ 0/0	Matières minérales	
						insolubles 0/0	solubles 0/0
Fromage blanc.	68,7	9,4	15,4				
Coulommiers double crème.	57,8	25	13	44,4	0,13	0,5	3,6
Petit suisse.....	54,6	35	7,3	3,2	0	0,5	0,1
Bondon.....	54,3	23	16,1	39,8	0,11	0,7	4,3
Camembert	53,8	22	17,1	86,1	0,23	1,2	3,2
Brie	53,8	22,5	18	58,1	0,18	0,8	3,2
Livarot	52,2	15	25,9	55,9	0,36	1,5	2,9
Pont-l'Évêque.	51	19,5	23,7	43,9	0,13	2,1	1,9
Hollande	42,6	20	23,9	22,3	0,02	2,3	3,2
Cantal.....	40,9	29,3	20,5	46	0,11	2,2	2,6
Port-Salut	38,1	24,5	24,8	20,2	0,02	3,1	2,6
Roquefort	36,9	29,5	20,5	47,5	0,14	1,9	5,1
Gruyère	35,7	28	29	22,9	0,05	3,1	0,4

1. On a même conseillé le bromure de sodium dans les néphrites, non seulement pour donner aux aliments déchlorurés un goût salé, mais encore pour faciliter l'élimination du chlorure de sodium. J. LEVA, *Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Pharmak.*, Bd 1, p. 522.

2. Le lait des hôpitaux a donné, à Meillère, de 1 gramme à 1^{er},55 de chlorure de sodium, mais il y a des laits plus riches : le lait de femme a donné à Meillère, 2^{er},50.

Taux des chlorures (L. GAILLARD) en NaCl, 0/0 :

Fromage Suisse dit Gervais	0
— double crème	1,20
— de Gruyère	0,50

Une pleine cuiller à soupe de fromage de gruyère râpé (14 grammes) n'apporte que 0^{sr},07 de NaCl.

Le beurre frais ne contient guère que des matières grasses ; mais il faut, bien entendu, proscrire le beurre salé qui renferme 80 de sel 0/00. Tous les corps gras doivent entrer dans la ration en raison de leur haute valeur alimentaire : l'huile, la graisse seront donc permis.

Les sucres, dont la valeur alimentaire est précieuse, peuvent être donnés abondamment, d'autant plus qu'ils possèdent un certain pouvoir diurétique. On pourra donc, si le goût du malade le permet, sucrer un grand nombre d'aliments (potages et bouillies au lait, petits pois, épinards, riz, etc.). Le miel, mélange de glycose et lévulose, convient fort bien aussi.

Le thé, le café (1), le chocolat serviront à relever la fadeur de l'alimentation déchlorurée, en même temps qu'ils faciliteront la diurèse.

Le vin (2), contre-indiqué souvent pour d'autres raisons, contient une quantité variable de chlorures. Cette proportion peut être assez élevée, puisque la tolérance légale est de 2 grammes par litre. En pareil cas, il ne conviendrait pas comme boisson habituelle.

La bière contient 0^{sr},15 de chlorure de sodium par litre.

L'eau potable (3) ne renferme que des traces de chlorure de sodium. Certaines eaux minérales n'en renferment aussi que très peu : telles sont celles qui sont souvent conseillées dans les affections rénales : Évian, Contrexéville, Vittel.

Grâce à la variété des aliments qu'il comporte, le régime déchloruré permet d'établir des rations conformes aux principes généraux qui règlent l'alimentation physiologique.

1. Une tasse de café, préparée avec 15 grammes de café, renferme 0^{sr},012 de chlorure de potassium (les cendres de café, d'après LEHMANN, contiennent 1^{sr},93 0/0 de KCl).

2. Le vin rouge ou blanc des hôpitaux, analysé par MEILLÈRE, a donné 0^{sr},06 0/00 de chlorures en NaCl.

3. L'eau de pluie ne renferme que des proportions infimes de chlorure de sodium sauf au voisinage de la mer.

A Paris, l'eau de Seine, puisée à Bercy, contient 0^{sr},012 NaCl par litre (Ch. SAINTE-CLAIRE-DEVILLE) ; l'eau de la Vanne, au réservoir de Montsouris, 0^{sr},008.

Les eaux minérales suivantes en renferment encore moins :

Évian (Cachat)	0 ^{sr} ,003 NaCl sur 0 ^{sr} ,32 de résidu sec
Contrexéville (Pavillon)	0 ^{sr} ,004 — 2 ^{sr} ,30 —
Vittel (Grande Source)	0 ^{sr} ,006 — 1 ^{sr} ,32 —

L'eau de Saint-Nectaire, souvent conseillée aux albuminuriques, renferme : Saint-Nectaire (Mont Cornadore), 2^{sr},12 NaCl sur 4^{sr},95 de résidu sec.

Voici quelques exemples de ces rations, composées d'aliments pauvres en chlorure de sodium et donnant plus de 2.000 calories :

A. Lait	1.000 grammes
Pommes de terre	300 —
Deux œufs	
Viande	300 —
Farine	200 —
Sucre	50 —
Beurre	40 —
(TOULOUSE et LAUFER)	
B. Pommes de terre	1.000 grammes
Viande crue dégraissée	400 —
Beurre	80 —
Sucre	100 —
(WIDAL et JAVAL)	
C. Pain déchloruré	200 grammes
Viande	200 —
Légumes	250 —
Beurre	50 —
Sucre	40 —
(GADAUD)	
D. Pommes de terre	1.000 grammes
Viande	300 —
Beurre	50 —
Riz.....	125 —
(ACHARD et PAISSEAU)	
E. Pain déchloruré.....	500 grammes
Viande crue.....	400 —
Beurre.....	80 —
Sucre	100 —
(WIDAL et JAVAL)	
F. Pain déchloruré.....	200 grammes
Pommes de terre.....	700 —
Beurre.....	50 —
Fromage blanc (préparé avec 1 litre de lait).	
(ACHARD et PAISSEAU.)	

On remarquera que la ration *F* est complètement privée de viande, ce qui est utile en cas d'hyperazotémie. En voici une qui renferme seulement 25 grammes d'albumine et donne près de 1.800 calories :

G. Pain déchloruré.....	200 grammes
Pommes de terre.....	300 —
Riz	100 —
Sucre.....	100 —
Beurre.....	25 —

Pour le choix des aliments déchlorurés, il convient de se guider, non seulement sur le goût et les aptitudes digestives des malades, mais encore sur les indications particulières à chaque état morbide. Ce n'est pas un des moindres avantages de ce régime, de pouvoir, grâce à la diversité des aliments qui en font partie, se prêter à des indications multiples, de sorte que le médecin peut le prescrire dans une série de maladies, sans déroger aux règles de la diététique en usage dans ces différents états morbides.

Il est évident que le choix des aliments déchlorurés ne sera pas identique pour l'épilepsie, l'hyperchlorhydrie, le mal de Bright.

La chloruration mise à part, on a beaucoup discuté sur le régime qui convient aux néphrités chroniques et l'opinion générale admettait que le régime végétarien ou lacto-végétarien devait être préféré au régime carné. Mais suffit-il de déchlorurer le régime carné pour le rendre tout aussi favorable dans la généralité des cas ? De même dans les cardiopathies chroniques, dans les cirrhoses du foie ? Rien n'est d'ailleurs plus facile que d'user largement des aliments végétaux dans le régime privé de sel, d'autant mieux que la prédominance des végétaux est acceptée plus volontiers que celle de la viande par la plupart des malades soumis à l'abstinence du sel (1).

En ce qui concerne l'indication propre du régime sans sel, qui est la déchloruration de l'organisme, est-il indifférent d'user de n'importe quels aliments ou peut-on espérer un meilleur effet déchlorurant d'une catégorie particulière ? En soumettant, avec Paiseau, des malades à des alternatives de régime carné et de régime glyco-amylacé, avec une dose de sel fixe et voisine de la limite de tolérance, nous avons constaté que les aliments glyco-amylacés déterminent habituellement une diurèse plus abondante et parfois une élimination de chlorures un peu meilleure. Ils ont aussi l'avantage de faciliter l'excrétion azotée, quand la rétention des déchets azotés se joint à celle du chlorure de sodium (2).

F. — Traitement des causes de la rétention hydro-saline.

Le rôle de l'ingestion de sel alimentaire, quelle que soit son importance pratique, n'étant dans la pathogénie de l'œdème que celui d'une

1. Dans les expériences de Ch. RICHEL fils et MONCEAUX (« Carburation de la viande cuite et de la viande crue », *Presse méd.*, 2 sept. 1925, p. 1173), la viande bouillie, moins bien utilisée que la viande crue, donnait lieu à une abondante élimination de chlorure et d'eau, de sorte qu'elle conviendrait particulièrement dans le régime déchloruré pour la cure des hydropisies. La viande cuite, dont la carburation se fait moins bien que celle de la viande crue, donnait lieu à un excès d'élimination de chlore, de phosphore et d'azote, et serait nuisible dans les affections du foie.

2. Ch. ACHARD et G. PAISSEAU, « Action comparative du régime carné et du régime amylacé sur la rétention des chlorures et de l'urée », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 22 juill. 1904, p. 861.

cause adjuvante, on conçoit que la suppression du sel alimentaire ne soit pas la seule indication thérapeutique.

Le traitement de la rétention hydrochlorurée doit aussi s'adresser aux autres causes, aux causes essentielles qui sont, comme nous l'avons exposé, au nombre de trois principales : excrétoires, circulatoires et interstitielles.

Contre les *troubles excrétoires*, le rein étant, avec le poumon qui est ici hors de cause, la seule porte de sortie qui puisse vraiment compter pour l'eau de l'organisme, et avec la peau qui en excrète beaucoup moins, la porte de sortie de l'eau chlorurée, c'est sur la stimulation sécrétoire du rein que doit porter l'effort thérapeutique. La sudation, la purgation ne sont que des moyens de secours de médiocre valeur et promptement épuisés.

La théobromine est considérée comme le médicament par excellence de la stimulation sécrétoire du rein. Elle active la circulation rénale et partant le débit du sang dans les vaisseaux de l'organe, favorisant ainsi la sortie de l'eau et des molécules dissoutes. De plus, elle abaisse le seuil de l'excrétion chlorurée. C'est donc le type du médicament déchlorurant, comme l'ont bien montré Widal et Javal, et aussi du médicament déshydratant. On l'administre non seulement sous des formes diverses, mais aussi de façons variées. Il me semble en général préférable de la donner à doses assez fortes mais peu prolongées, 2 grammes par jour pendant trois jours. La disparition des œdèmes peut être très rapide et la diurèse monter à des taux très considérables. Mais, comme nous l'avons dit, il y a aussi des œdèmes brightiques qui sont irréductibles par le régime et par les médicaments. D'autre part, il y a des malades intolérants pour la théobromine et pour les dérivés et succédanés qu'on a tenté de lui substituer. Il est parfois nécessaire de ne la donner qu'à petite dose et d'une façon prolongée : c'est de cette façon qu'on doit agir dans les cas avancés avec oligurie, œdèmes tenaces, hyperazotémie rebelle ; de tels malades ne peuvent plus se passer de la théobromine qu'on leur donnera d'une façon continue, avec le seul espoir de reculer pendant quelque temps un dénouement inéluctable.

En ce qui concerne les *troubles circulatoires*, les moyens dont dispose le praticien pour améliorer la circulation diffèrent suivant la nature et le siège du désordre circulatoire.

On peut agir diversement sur les troubles vaso-moteurs quand on a pu déterminer leur influence.

Une cause locale de stase peut être justiciable d'une intervention chirurgicale qui la fait disparaître, s'il s'agit d'une compression par tumeur, par exemple. Dans d'autres cas, l'action de la pesanteur peut suffire à la disparition de l'œdème : la cause n'en est pas alors supprimée, mais on l'empêche de produire son effet gênant ; c'est un traitement palliatif, puisqu'il déplace surtout la sérosité, mais qui peut être pré-

cieux, d'autant plus que la sérosité déplacée dans des régions indemnes du trouble circulatoire peut s'y résorber plus facilement. Dans le traitement des phlébites, j'ai recours d'une façon systématique à l'élévation du membre au moyen d'un appareil amovible. Les chirurgiens emploient aujourd'hui pour traiter les fractures des membres inférieurs divers appareils de contention et d'extension continue qui permettent de réaliser cette élévation permanente avec une grande facilité. Celui dont je me sers, robuste et simple, a été imaginé par M^{me} Navarre-Chabannas, qui en a obtenu de très bons résultats. Très rapidement, en cas de *phlegmatia alba dolens*, on voit disparaître l'œdème et, si l'appareil est appliqué dès le début des accidents, dès l'apparition de la douleur et du cordon veineux, l'œdème peut être prévenu par l'élévation du membre au moyen de cet appareil. Il convient de remarquer, d'ailleurs, que l'élévation au moyen de coussins et de cerceaux est tout à fait insuffisante. En évitant l'œdème prolongé qui accompagne trop souvent les phlébites, on évite en même temps les troubles persistants et des plus gênants qui en sont trop souvent les séquelles : les impotences, les atrophies musculaires, les douleurs névritiques.

Quand l'œdème est de cause cardiaque, il faut, pour le traiter, combattre l'insuffisance du myocarde. Le médicament par excellence de cette faiblesse myocardique est la digitale, qu'on peut employer à doses variables suivant les cas et par cures plus ou moins rapprochées et prolongées, en se guidant à la fois sur la réaction du cœur et sur la diurèse. Les autres toni-cardiaques et notamment la strophanthine, l'ouabaine, la spartéine pourront être utilisés encore, mais avec des résultats moins souvent efficaces et plutôt comme des adjuvants complémentaires de la médication digitalique. Il conviendra, chez les cardiaques hydro-piques, de préparer l'action de la digitale, suivant les prescriptions classiques, par la saignée préalable, surtout en cas de cyanose accentuée, par l'administration d'un drastique qui concourt, d'ailleurs, à réaliser l'élimination d'une certaine quantité d'eau, ainsi que par la diète hydrique sous forme d'eau lactosée en quantité modérée. On y ajoute, si la stase hépatique est prononcée, le calomel à doses fractionnées. La fonte des hydropisies se traduit par la polyurie libératrice et l'urine élimine alors du chlorure de sodium en grandes quantités : 30 grammes et plus par jour.

Si la digitaline est le médicament cardiaque et la théobromine le médicament rénal par excellence, il ne s'ensuit pas, toutefois, que l'un d'eux à l'exclusion de l'autre doive être utilisé par le praticien, soit contre l'œdème cardiaque, soit contre l'œdème brightique. Il est fréquent de voir l'œdème d'un cardiaque disparaître par la cure de théobromine, et il arrive aussi que chez un brightique la digitaline amène la résorption de l'œdème. C'est que la gêne de la circulation rénale est souvent chez le cardiaque une cause importante de l'œdème, et non pas seulement la

stase veineuse générale. C'est ainsi que chez le brightique, le cœur est parfois quelque peu défaillant. On qualifie depuis longtemps de cardio-rénaux les malades qui présentent d'une façon bien apparente cette association de troubles circulatoires et sécrétoires ; mais il est beaucoup d'autres cas où les troubles rénaux sont plus ou moins masqués chez les cardiaques, et les troubles cardiaques à peine apparents chez les brightiques. Aussi, comme Josué s'est appliqué à le montrer, convient-il d'associer, plus souvent peut-être qu'on ne le fait d'habitude, la théobromine à la digitaline contre l'œdème cardiaque, et la digitaline à la théobromine contre l'œdème brightique.

Quant à l'effet de ces deux médicaments sur les rétentions hydrochlorurées, allant ou non jusqu'à l'œdème, qu'on peut observer dans les maladies aiguës ou dans diverses affections indépendantes des néphrites et des cardiopathies, il est généralement nul. En particulier, dans l'ascite cirrhotique, la théobromine ne donne guère de résultats.

Les causes *interstitielles* de la rétention hydrochlorurée sont encore trop mal précisées pour qu'on en puisse déduire une thérapeutique spéciale. C'est à l'amélioration de l'état général qu'on peut seulement s'attacher, en particulier au régime alimentaire approprié dans les cas où des accidents de carence ont provoqué l'œdème.

Si, comme le pensent Léon Blum et ses collaborateurs, les sels de potassium, de calcium, de strontium (1) agissent en décomposant le chlorure de sodium dans l'organisme, c'est au titre de médication interstitielle que leur emploi prendrait place dans la thérapeutique des hydropisies. Mais nous avons vu que le mécanisme de leur action hydragogue et diurétique n'était point encore parfaitement élucidé. Ce qu'il importe de savoir, c'est que ces médicaments, pour être actifs, doivent être donnés à doses assez fortes, mais que ces fortes doses ne sont pas toujours bien tolérées, de sorte que leur emploi nécessite de la part du médecin une surveillance très attentive.

Des nombreux médicaments vantés comme diurétiques, et dont plusieurs ont une vogue fort ancienne, il n'en est guère qui méritent d'être retenus en dehors de la théobromine et de la digitaline. Les tisanes classiques de chiendent, queues de cerises, *uva ursi*, le muguet, le suc d'oignon, la scille et bien d'autres, n'agissent que médiocrement sur l'œdème. Les sels de mercure (2), notamment le calomel et le cyanure, les sels de bismuth possèdent quelques propriétés diurétiques, dont le mécanisme n'est pas très bien précisé, mais dont l'action ne peut être qu'accessoire dans le traitement des hydropisies.

1. DONG-NGOC-DIEU et P.-L.-E. MILLOUS, « Les sels solubles de strontium dans le traitement des rétentions chlorurées sodiques », *Paris médic.*, 9 juin 1923, p. 522.

2. Les sels mercuriels provoquent la diurèse en abaissant le seuil excrétoire de l'eau et des chlorures d'après L. AMBARD (« Diurèse par les sels mercuriels », *Arch. des mal. des reins et des org. génito-urin.*, 15 mars 1924).

Dans des cas où s'observaient des signes d'hypothyroïdie, l'*opothérapie thyroïdienne* a fait disparaître des hydropisies (1). Il en a été de même parfois en l'absence de symptômes d'insuffisance thyroïdienne (2).

Quand il n'est pas possible d'obtenir la résorption des hydropisies, il convient d'*évacuer la sérosité* lorsqu'elle est trop abondante et détermine une gêne fonctionnelle trop marquée. Les grandes séreuses (plèvre, péritoine, péricarde, espaces sous-arachnoïdiens) sont ponctionnées. Quant à l'œdème du tissu cellulaire, il peut être évacué à l'aide de mouchetures, de pointes de feu, ou mieux du drainage par les tubes capillaires de Southey. On peut, d'ailleurs, se servir du trocart de plus petit calibre (n° 1) de l'appareil Potain. Il faut avoir bien soin d'assurer la fixité de ces trocarts pour qu'ils ne se déplacent pas et veiller à l'asepsie rigoureuse de la région pendant tout le temps que l'appareil reste en place. C'est là le principal inconvénient de cette méthode, car il est difficile d'éviter que tôt ou tard la menace de l'infection locale n'oblige à suspendre le drainage. Néanmoins les résultats obtenus de ces interventions sont souvent fort utiles, et j'ai vu, chez une cardiaque ainsi traitée, s'écouler des membres inférieurs 22 litres de liquide d'œdème dont on n'avait pu obtenir la résorption par le régime sans sel et les médicaments.

Pour éviter le petit traumatisme de la peau et les risques d'infection qu'il comporte, Pathault a proposé d'appliquer sur les membres œdématisés des compresses d'eau salée très concentrée, pensant qu'il se produirait à travers la peau, par les glandes sudoripares et les follicules pilo-sébacés, un courant osmotique entraînant l'eau hors de l'organisme. Cette pratique ne m'a donné que des résultats négatifs.

G. — Le régime déchloruré dans l'hyperchlorhydrie.

Le rôle du chloruré de sodium dans la sécrétion chlorhydrique de l'estomac comporte quelques indications thérapeutiques.

D'abord il convient d'éviter l'ingestion de sel en solution concentrée, qui provoque un effet osmotique et une dilution du suc gastrique.

1. J.-C. MUSSIO FOURNIER, « Syndrome hydropigène et insuffisance thyroïdienne », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 16 juin 1925, p. 691.

2. J.-P. PERCY, « Thyroid extract in nephritis », *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 9 nov. 1912, p. 1708; — L. THÉVENOT, « Traitement thyroïdien des néphrites », *Progr. médic.*, 10 mai 1913, p. 237; — EPPINGER et G. HEINER, « Zur Edemfrage », *Wien. klin. Wochenschr.*, 1917, p. 64 et 77; — TILGREN, XI^e Congr. de méd. des pays du Nord, *Acta med. Scandin.*, 1923, suppl. 7, p. 39; — D. CAMPANACCI, « Die Thyreoiodinbehandlung der Nephrosen », *Wien. klin. Wochenschr.*, 13 mars 1924, p. 257; — N. FIESSINGER et H. LÉBOUCHER, « Le traitement thyroïdien dans les néphrites », *Journ. des praticiens*, 13 sept. 1924, p. 601.

Le traitement de l'hyperchlorhydrie par les alcalins (bicarbonates alcalins et carbonates alcalino-terreux) ne procure qu'un soulagement temporaire et facilite l'évacuation de l'estomac, mais n'est pas un traitement de fond, car, ultérieurement, les sels formés augmentent la sécrétion. C'est donc le régime déchloruré qui est surtout efficace, et la privation de chlorures doit alors s'étendre aussi aux autres chlorures que le chlorure de sodium.

Au contraire, chez les malades hydropiques, traités par le régime déchloruré, chez qui c'est la rétention du seul chlorure de sodium qui est en cause, on peut, pour maintenir la sécrétion gastrique, donner du chlorure de calcium ou de magnésium.

Enfin, chez les malades qui ont subi une opération sur le tube digestif, si l'on veut mettre ces organes au repos, la sécrétion chlorhydrique déclenchant les autres sécrétions digestives, il importe de s'abstenir d'injections salines contenant des chlorures.

Le chlorure de sodium est l'un des corps dont l'étude offre le plus d'intérêt pour la physiologie générale des échanges. Très répandu dans le milieu extérieur, il joue aussi dans les milieux intérieurs un rôle des plus importants qu'il doit à son abondance et à la mobilité des ions dont il est formé.

Il maintient la concentration moléculaire des humeurs, c'est-à-dire un *équilibre physique*, s'opposant aux altérations de tonolyse cellulaire qu'entraîne l'hypotonie ou l'hypertonie du milieu (p. 222).

Il maintient la concentration minérale des humeurs, c'est-à-dire un *équilibre chimique*, comme nous l'avons fait voir avec Gaillard (p. 229 et suivantes). Son rôle est *cytophylactique* plutôt que dynamophylactique, mais le rétablissement du taux chloro-sodique pare en quelque sorte au plus pressé, en sauvegardant la morphologie cellulaire, condition primordiale de l'activité fonctionnelle.

Cette double tâche, les deux ions constituants du chlorure de sodium l'accomplissent de concert. Bien qu'ils soient en majeure partie dissociés, ils agissent, en effet, le plus souvent conjointement. Entrant ensemble dans l'organisme, ils circulent de compagnie dans les liquides et à travers les membranes, et finalement sortent couplés par les voies d'excrétion.

Toutefois, cette solidarité n'est pas telle que les molécules de chlorure de sodium passent immuables partout dans l'organisme. Une certaine partie de leurs ions peut se séparer, jouant chacun son rôle propre.

C'est ce qui a lieu dans les glandes de l'estomac pour la sécrétion chlorhydrique (p. 223).

C'est aussi ce qui a lieu dans le sang pour le maintien de l'équilibre acido-basique (p. 224).

Cette séparation des ions Na et Cl n'est, d'ailleurs, que transitoire

et bientôt les deux sortes d'ions se retrouvent dans le sang pour circuler de nouveau ou s'élimine ensemble. Elle n'en a pas moins son intérêt en raison des fonctions qu'elle assure.

Il n'est pas douteux qu'à l'état morbide elle n'ait aussi des conséquences importantes, en agissant sur les équilibres de Donnan, sur la constitution lipoprotéique des humeurs et des tissus, et qu'elle puisse expliquer certaines altérations des humeurs et certains effets thérapeutiques des injections salines.

L'étude des échanges chloro-sodiques éclaire le mécanisme général des échanges organiques. Lorsque deux milieux sont séparés par une membrane, l'un contenant des ions mobiles couplés à des ions peu diffusibles, et l'autre des ions mobiles capables de s'échanger avec ceux du premier, comme la vitesse de l'ion le moins mobile règle le transit ionique, ce sont les ions mobiles du second milieu qui pénètrent dans le premier et se substituent à d'autres ions de même signe en les libérant de leurs attaches électrostatiques. Ces ions libérés viennent prendre dans le second milieu la place des précédents. C'est ce qui a lieu en particulier pour les ions Cl, très mobiles, qui se substituent à des ions bloqués en liaison dans les protéines ou les savons. Il est intéressant de noter avec Mestrezat que l'optimum de concentration quant à la vitesse de diffusion des ions uni- et bivalents, les plus répandus dans les milieux internes, correspond à 5,8 de NaCl 0/00, ce qui est à peu près exactement la concentration de ce sel dans ces milieux chez l'homme.

Ainsi le chlorure de sodium joue bien dans l'organisme le rôle d'une monnaie d'échange, selon le terme dont je me suis servi en 1901 ⁽¹⁾, et que Mestrezat a repris en précisant sa signification ⁽²⁾.

1. Ch. ACHARD, « Mécanisme régulateur de la composition du sang », *Presse méd.*, 11 sept. 1901, p. 133.

2. W. MESTREZAT. « La chloruration des humeurs dans ses rapports avec les échanges organiques, origine probable des effets thérapeutiques des injections de sérum physiologique », *La Médecine*, sept. 1925, p. 930.

TROISIÈME DIVISION

PHOSPHORE

CHAPITRE PREMIER

PHYSIOLOGIE

I

[STATIQUE DU PHOSPHORE DANS L'ORGANISME

Le *phosphore* (1) est un élément normal du corps, et sa proportion n'y est pas négligeable puisque Maurel l'évalue à 605 grammes. C'est un constituant essentiel des noyaux et des cellules ; il est surtout abondant dans la substance fondamentale du squelette, dans le lait, les éléments sexuels, le tissu glandulaire et le tissu nerveux. Il est indispensable pour la fixation de l'albumine par l'organisme animal.

Son rôle ne se réduit pas seulement à prendre une part toute passive à la constitution des tissus, il intervient aussi d'une manière active, car il semble être l'un des principaux stimulants de l'activité cellulaire, et c'est ainsi que, chez un chien jeune, l'administration du phosphore active la désassimilation et provoque une augmentation de l'urée urinaire. Il active les enzymes et en régularise l'action ; il maintient dans l'organisme la neutralité des humeurs. Par son influence sur la pression osmotique, la tension superficielle, l'imbibition aqueuse des colloïdes, il intervient dans les mouvements des liquides, les mouvements des cellules, les phénomènes d'absorption et de sécrétion.

1. Cf. la monographie très importante de E.-B. FORBES et M.-Helen KEITH, « A review of the literature of phosphorus compounds in animal metabolism », *Ohio agricultural experiment. Station, Technical series, Bull.*, n° 5, 1914.

A. — Composés phosphorés.

Dans l'organisme le phosphore est toujours combiné soit sous forme inorganique, à l'état de phosphates minéraux, soit sous diverses formes organiques.

Évalué en anhydride phosphorique (P^2O_5), le phosphore total de l'organisme atteint, à la naissance, de 30 à 40 grammes ; chez l'adulte, il s'élève à 1.600 grammes dont 1.431 reviennent au tissu osseux, 130 grammes aux muscles, 12 au système nerveux, 10 au foie, 6 aux poumons et seulement 4 au sang complet.

Les *composés inorganiques*, les plus anciennement connus, sont des sels solubles, tels que les phosphates de potassium, sodium, alcalino-terreux, mono- ou dicalcique, soit insolubles, tels que phosphates de magnésium et tricalcique.

Les phosphates que l'on recueille dans les cendres des organes sont des orthophosphates, qui peuvent former trois séries, suivant qu'ils sont trimétalliques, bimétalliques ou monométalliques.

Sont appelés *phosphates basiques* : les orthophosphates d'alcalis trimétalliques.

Sont appelés *phosphates neutres* : les orthophosphates d'alcalis dimétalliques et d'alcalino-terreux tribasiques.

Sont appelés *phosphates acides* : les orthophosphates d'alcalis monométalliques et les orthophosphates alcalino-terreux bibasiques ou monobasiques.

Dans les végétaux, le phosphate tricalcique est solubilisé par la présence de sucres et de sels à acide organique fixe (malates, citrates, etc.), et cette « forme migratrice » de l'acide phosphorique se rencontrerait aussi, d'après Vaudin, dans l'organisme animal, notamment dans le lait, où le phosphate tricalcique serait solubilisé à la faveur du lactose et des citrates.

Les *composés organiques* du phosphore sont très variés. Les principaux sont les nucléo-protéines et les phosphatides.

Les NUCLÉO-PROTÉINES se trouvent principalement dans les noyaux cellulaires dont elles forment la chromatine, mise en évidence par les colorants électifs de ces noyaux. Aussi sont-elles surtout abondantes dans les cellules où le noyau tient une grande place : globules blancs, surtout lymphocytes, thymus, rate, pancréas, glandes sexuelles. Mais on les trouve aussi dans les cytoplasmes, les sérums et d'autres liquides de l'organisme. La première connue a été trouvée par Miescher au moyen de la digestion peptique du pus.

Elles sont constituées par l'union de protéines et d'acides nucléiques. Leur teneur en phosphore varie de 0,5 à 3 0/0, et celle des acides nucléiques de 8 à 10 0/0.

Sous l'action des acides faibles et du suc gastrique, les nucléo-protéines donnent des composés qui contiennent moins de protéines et plus de phosphore : ces composés artificiels, plus simples, sont les *nucléines* (1). Traitées par l'eau bouillante ou les acides étendus à chaud, les nucléines se décomposent en acide métaphosphorique $O = P \begin{matrix} \diagup & OH \\ \diagdown & O \end{matrix}$ et en bases xanthiques.

On distingue des acides mononucléiques, à une seule base : acide inosinique, acide guanylique isolé par Bang du pancréas et dont la base est la guanidine, et des acides polynucléiques, à plusieurs bases puriques (adénine, guanine) ou pyrimidiques, unies à un hexose.

L'hydrolyse des acides nucléiques, en particulier de celui du thymus (acide adénylique), étudiée par Kossel et Neumann, donne de l'acide phosphorique et des bases cristallisables : thymine, uracile, cytosine, qui renferment toutes trois un noyau pyrimidique et qui sont une origine de l'acide urique.

Des nucléo-protéines il faut rapprocher les *phospho-protéines* qui en diffèrent en ce qu'elles ne donnent pas de bases puriques et ne contiennent pas d'acides nucléiques vrais, mais probablement un acide paranucléique qu'on n'a pas isolé.

Les principales sont : la caséine du lait, qui se trouve dans ce liquide en suspension avec du calcium et peut-être du phosphate de chaux, et l'ovovitelline du jaune d'œuf qui renferme 0,99 0/0 de phosphore (Plimmer).

Des phospho-protéines dérivent les *paranucléines* ou pseudo-nucléines, comme les nucléines dérivent des nucléo-protéines. Elles se dissolvent rapidement dans l'eau faiblement alcalinisée par la baryte et sont décomposées par un excès de baryte avec mise en liberté d'acide phosphorique (Giertz). On les trouve dans le lait, le jaune d'œuf ; elles existent dans le protoplasma plus que dans le noyau. Peut-être représentent-elles une substance de réserve, capable de se transformer en nucléines vraies.

Sous le nom de *nucléones* on a décrit des corps qui diffèrent des nucléines en ce qu'ils donnent une peptone au lieu d'une protéine. Siegfried a extrait une nucléone du muscle (acide phosphocarnique) dont les produits de clivage sont : l'acide phosphorique, l'acide carbonique, un hydrate de carbone réducteur de la liqueur de Fehling, des acides succinique et paralactique et de l'acide carnique. La nucléone du lait donne de l'acide lactique au lieu d'acide paralactique, et de l'acide orylique au lieu d'acide carnique.

1. Composition des nucléines d'après A. GAUTIER :

	C	H	Az	Ph	S	
Nucléine du {	jaune d'œuf.....	42,11	6,08	14,33	5,19	0,55
	lait.....	48,50	7,10	13,30	4,60	0
	cerveau.....	50,50	7,80	13,20	2,10	0
		0/0.				

Les PHOSPHATIDES de Thudichum sont rangés, en raison de leurs solvants, dans les lipoides. Ils existent dans toutes les cellules et sont indispensables à la vie de ces éléments.

Leur molécule comprend, autour d'un groupe central d'acide phosphorique, un alcool qui est presque toujours la glycérine, des acides gras et une base azotée qui est principalement la choline. Les mono-phosphatides n'ont qu'un seul élément phosphore, les mono-amino-phosphatides qu'un seul groupe aminé.

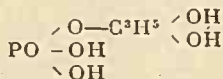
Les principaux phosphatides sont les *lécilhines*, éthers de choline, dont les acides gras sont les acides oléique et palmitique (ou autre acide gras saturé) (1). La lécithine s'obtient très difficilement pure. La lécithine du jaune d'œuf est un mélange de lécithine et de céphaline vraies. La lécithine vraie est une substance blanc jaunâtre, amorphe, cirreuse, très hygroscopique et, en fixant de l'eau, elle devient une solution colloïdale. Elle est soluble dans l'alcool et est précipitée de cette solution par l'eau; elle est soluble aussi dans l'éther, le chloroforme, la benzine, le sulfure de carbone, presque insoluble dans l'acétone à froid et l'acétate de méthyle. Saponifiée par le baryte, elle donne des acides gras, de l'acide glycéro-phosphorique et de la choline.

Très répandues dans le règne animal, les lécithines renferment environ 4 0/0 de phosphore. La substance blanche du tissu nerveux en contient 11 0/0 et la substance grise 2,5.

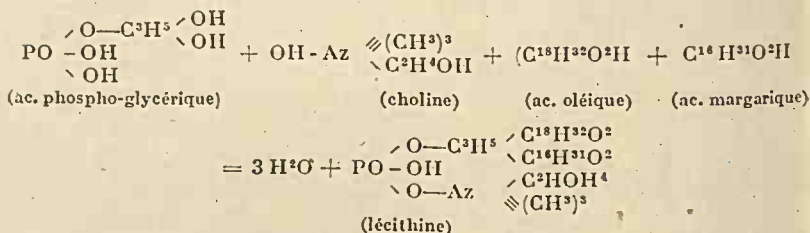
Les *lécilhanes* de Koch en sont très voisines: l'acide oléique y est remplacé par l'acide céphalique, acide gras incomplet, et la base névrinique aurait perdu deux groupes méthyle. Ces lécilhanes joueraient, d'après Koch, un rôle dans l'activité des cellules nerveuses.

Les lécithines forment facilement des combinaisons, ou des complexes chimiques, ou des produits d'adsorption.

1. On peut considérer dans les lécithines un noyau central, acide phosphoglycérique, formé par étherification de l'acide phosphorique et de la glycérine:



A ce noyau se fixent 2 acides gras, l'un saturé (stéarique, palmitique ou margarique), l'autre non saturé (oléique), qui s'unissent au groupe glycérique, et une base névrinique azotée, telle que la choline, qui se fixe à l'un des deux groupes hydroxyle:



La *jécorine*, trouvée par Drechsel (1886) dans le foie, le sang, le muscle, le cerveau, est formée par l'union de la lécithine à un hydrate de carbone mélangés à un complexe analogue entre le glycose et la céphaline. Elle renferme du soufre et du sodium.

La *céphaline*, éther de l'alcool amino-éthylrique, dont les acides gras sont les acides linoléique et stéarique, est, comme la lécithine, un mono-amino-monophosphatide, dans lequel le rapport $\frac{Az}{P} = \frac{1}{1}$.

La *sphingomyéline* est un diamino-monophosphatide, avec un rapport $\frac{Az}{P} = \frac{2}{1}$.

La *myéline* est peut-être un phosphatide distinct qui serait un mono-amino-monophosphatide.

Certains autres corps, décrits comme phosphatides, ne sont pas des substances chimiques définies. La cuorine paraît être un mélange de céphaline et de lécithine; le protagon, un mélange de sphingomyéline et de deux cérébrosides (cérusine et phrénosine).

B. — Répartition du phosphore dans les organes et les humeurs.

Le phosphore, dans l'organisme, est inégalement réparti entre les divers organes, et, dans chaque tissu, il est diversement réparti entre ses combinaisons inorganiques et organiques.

La moitié environ de la cendre d'os, de muscle, de cerveau, de foie, est formée d'anhydride phosphorique. La graisse est le tissu le moins riche en phosphore.

1. — Parties dures.

Dans les os, la substance fondamentale ne contient pas de phosphore organique combiné. D'après les recherches de Weiske (1) sur le lapin, le taux du phosphore reste à peu près constant, au lieu que la chaux augmente et la magnésie diminue avec l'âge. La chaux et le phosphore forment les $\frac{9}{10}$ des cendres d'os. Dans la moelle osseuse, on trouve de 1,3 à 1,5 0/0 de lécithine renfermant 3,25 0/0 de phosphore; la moelle rouge en contient 2 fois plus que la blanche, d'après Bernazky, et il y en a plus chez les très jeunes animaux que chez les adultes.

1. H. WEISKE, « Ueber den Einfluss verschiedener der Nahrung beigemengter Erdphosphate auf die Zusammensetzung der Knochen », *Zeitschr. f. Biol.*, 1872, Bd VIII, p. 239; « Untersuchungen über Qualität und Quantität der Vogelknochen und Federn in verschiedenen Altersstadien », *Landwirtsch. Versuch. Stat.*, 1889, p. 81.

Analyses des os de divers animaux (0/0) (FRÉMY, 1855)

	Cendres	Phosphate de chaux	Phosphate de magnésium	Carbonate de chaux
Homme (fémur).....	64,2	56,9	1,3	10,2
Femme (crâne).....	64,1	57,8	1,7	10,9
Momie égyptienne (fémur).....	65	58,7	1,7	5,9
Chien (fémur).....	62,1	59	1,2	6,1
Lion jeune (fémur).....	64,7	60	1,5	6,3
Lapin (fémur).....	66,3	58,7	1,1	6,3
Veau de 5 mois (fémur).....	69,1	61,2	1,2	8,4
Vache (fémur).....	71,3	62,5	2,7	7,9
Bœuf (humérus).....	70,4	61,4	1,7	8,6
Agneau (fémur).....	67,7	60,7	1,5	8,1
Mouton (fémur).....	70	62,9	1,2	7,7
Chèvre (fémur).....	68	58,3	1,2	8,4
Éléphant de l'Inde.....	66,8	62,2	1,2	5,6
Rhinocéros de Java.....	65,3	60	2,3	5,2
Aigle.....	70,5	60,6	1,7	8,4
Poule.....	68,2	64,4	1,1	5,6
Dindon.....	67,7	63,8	1,2	5,6
Tortue de mer (carapace).....	64	56	1,2	10,7
Crocodile (plaques dermiques).....	64,6	58,3	trace	9,7
Carpe.....	61,4	58,1	1,1	4,7
Morue.....	61,3	55,1	1,3	7
Raie (cartilage).....	30	27	trace	4,3
— (épines).....	65,3	64,4	trace	1,3

Analyses de cartilages (0/0) (VON BIBRA)

	Cartilages costaux	Cartilage du genou
Eau.....	67,67	73,59
Substances organiques.....	30,13	24,87
— minérales.....	2,20	1,54
<i>Pour 100 de substances minérales :</i>		
Sulfate de potassium.....	26,66	
— de sodium.....	44,81	55,17
Chlorure de sodium.....	6,11	22,48
Phosphate de sodium.....	8,42	7,39
— de calcium.....	7,88	} 15,51
— de magnésium.....	4,55	

Répartition du phosphore dans quelques aliments (HEUBNER et REEB, 1908)

Substance fraîche (0/0)	total	Phosphore			
		des phospho- tides	des phosphates solubles	des éthers solubles dans l'eau et phospho- protéines	des acides et phospho- protéines
Viande de cheval.....	0,192	0,039	0,114	0,010	0,026
Lait de vache.....	0,106	0,006	0,032	0,006	0,057
Blanc d'œuf de poule.....	0,015	0	0,003	0,003	0,009
Pain.....	0,098	0,007	0,035	0	0,049
Riz.....	0,097	0,004	0,004		0,088

La composition des os est assez fixe chez les diverses espèces animales, ainsi qu'on peut le voir sur le tableau dressé par Frémy (1855) (1) ; il résulte des analyses de Schrodt (1876) (2) sur les différents os du squelette d'un chien, que la matière inorganique a varié de 60 à 70 0/0, s'abaissant dans le sternum à 49,57 et s'élevant dans la troisième vertèbre cervicale à 72,98 0/0. Dans les cendres, l'acide carbonique a varié de 4,61 à 9,06 0/0, la chaux de 50,40 à 53,28, la magnésie de 0,78 à 1,08 et l'acide phosphorique de 39,08 à 40,47 0/0. Le rapport du carbonate de chaux au phosphate était de $\frac{1}{64}$ dans les os compactes et $\frac{1}{57}$ dans les os spongieux. Les constituants des cendres, à l'exception des carbonates, étaient en mêmes proportions réciproques dans tous les os.

Il n'est pas possible de déterminer par des formules précises la proportion de phosphate de chaux et de combinaison de phosphate avec le carbonate de chaux.

Dans les dents, l'émail présente à peu près la même composition dans les différentes espèces animales, d'après Hoppe-Seyler (1862) (3). Il contient environ 37 d'acide phosphorique 0/0 de cendres. Chez l'homme, avec l'âge, le calcium augmente et la magnésie diminue. Dans la dentine, le phosphore va en croissant, d'après Kühns (1895) (4).

La substance organique des dents, complètement débarrassée de substance minérale, renferme 0,37 0/0 de phosphore.

2. — Parties molles.

Dans les muscles, le phosphore se trouve à l'état de phosphates inorganiques, de phosphatides, de nucléoprotéines et de nucléone. Le tissu musculaire du cœur, d'après Rubow (5), renferme plus de lécithine que les muscles striés du squelette et est plus riche en phosphore total.

Dans les muscles lisses, le phosphore total est au même taux que dans les muscles striés, d'après Costantino (1912) (6) ; mais le phosphore organique et le phosphore inorganique y sont partagés en proportions

1. Edm. FRÉMY, « Recherches chimiques sur les os », *Ann. de chimie et de physique*, 1855, p. 47.

2. M. SCHRÖDT, « Vergleichende Knochenuntersuchungen, angestellt am Skelete eines Fleischfressers », *Landwirtsch. Versuch. Stat.*, 1876, p. 349.

3. E.-F.-I. HOPPE, « Untersuchungen über die Constitution der Zahnschmelze », *Virchow's Arch. f. pathol. Anat. und Physiol.*, 1862, Bd. 24, p. 13.

4. C. KÜHNS, « Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung der harten Zahnschmelze der Menschen in verschiedenen Altersstufen », *Deutsch. Monatsschr. f. Zahnheilk.*, 1895, Bd 13, p. 361 et 450.

5. V. RUBOW, « Ueber den Lecithingehalt des Herzens und der Nieren unter normalen Verhältnissen, im Hungerzustande und bei der fettigen Degeneration », *Arch. f. experim. Pathol. und Pharmacol.*, 1905, Bd 52, p. 173.

6. G. A. COSTANTINO, « Beiträge zur Muskelchemie », *Biochem. Zeitschr.*, 1912, Bd 43, p. 165.

équivalentes, comme aussi dans le cœur, tandis que dans les muscles striés du squelette, le phosphore inorganique l'emporte sur l'organique.

Dans les *centres nerveux*, Thudichum (1885-1901) (1) a donné une longue liste de constituants contenant du phosphore : phosphates inorganiques, substances albumineuses (neuroplastine, gangliocytine), cytophosphatides et nucléines, enfin phosphatides comprenant des mono-amino-monophosphatides (lécithine, céphaline, paramyéline, myéline), des diaminomonophosphatides (amidomyéline, amidocéphaline, sphingomyéline, apomyéline), un diaminodiphosphatide (assurine), des monophosphatides sans azote (acides lipophosphorique et butophosphorique).

Les granulations de Nissl des cellules nerveuses, d'après Scott (1899) (2), contiennent des nucléoprotéines.

Avec la croissance du cerveau, le phosphore lipoïdique augmente et le phosphore extractif diminue, d'après Koch et Mann (1907) (3).

Dans le *foie*, on a trouvé le phosphore organique à l'état de nucléines (Plosz) (4), de jécoringe (Dreschsel) (5), d'héparphosphatide (Baskoff) (6), de lécithalbumine (Liebermann) (7), d'acide phosphocarnique (Siegfried) (8).

Dans la *rate*, outre les phosphates inorganiques, le phosphore existe à l'état de nucléones (Kossel) (9), de lécithalbumine (Liebermann), d'acide phosphocarnique, de phosphatides, de jécoringe. Burow (10) a trouvé des phosphatides ferrugineux.

1. J.-L.-W. THUDICHUM, « On the chemical constitution of the brain », *Chemic. Neus*, 1875, vol. 31, p. 112; *Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen und der Tiere*, Tübingen, 1901.

2. F.-H. SCOTT, « On the structure, microchemistry and development of nerve cells with special reference to their nuclein compounds », *Trans. of the Canad. Instil.*, 1899, vol. 6, p. 405.

3. W. KOCH et S.-A. MANN, « A comparison of the chemical composition of three human brains at different ages », *Proc. of the Physiolog. Soc., Journ. of Physiol.*, 1907, vol. 36.

4. P. PLOSZ, « Ueber die eiweissartigen Substanzen der Leberzelle », *Arch. f. ges. Physiol.*, 1873, Bd 7, p. 371.

5. E. DRECHSEL, « Ueber einen neuen, schwefel- und phosphorhaltigen Bestandteil der Leber », *Journ. f. prakt. Chem.*, 1886, Bd 33, p. 425.

6. A. BASKOFF, « Ueber das Jecorin und andere lecithinartige Produkte der Pferdeleber », *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1908, Bd 57, p. 395; « Ueber Lecithin-glycose in Vergleich zum Jecorin der Pferdeleber », *Ibid.* 1909, Bd 61, p. 426; « Ueber Lecithin und Jecorin der Leber normaler und mit Alcohol vergifteter Hunde », *Ibid.*, 1909, Bd 62, p. 162.

7. L. LIEBERMANN, « Neuere Untersuchungen über das Lecithalbumin », *Arch. f. ges. Physiol.*, 1893, Bd 54, p. 573.

8. M. SIEGFRIED, « Ueber Phosphorfleischsäure », *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1896, Bd 21, p. 360.

9. A. KOSEL, « Zur Chemie des Zellkerns », *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1882, Bd 7, p. 7.

10. R. BUROW, « Ueber das Vorkommen eisenhaltiger Lipoide in der Milz », *Biochem. Zeitschr.*, 1910, Bd 25, p. 165.

Teneur en phosphore des différents organes par ordre décroissant
(d'après PERCIVAL, 1902)

P²O⁵ 0/0 de substance fraîche.

Thymus (mouton)	1,223
Cœur —	1,011
Pancreas —	0,749
Poumon —	0,745
Cerveau —	0,635
Rate (bœuf)	0,570
Foie —	0,561
Testicule (veau).....	0,517
Muscle (bœuf).....	0,506
Testicule (taureau).....	0,470
Rein (mouton)	0,454
Ovaire (vache)	0,429
Mamelle —	0,414
Thyroïde (mouton)	0,369

Dans le *pancréas*, l'acide phosphorique total représente environ 0,48 0/0 chez l'adulte (Juchler) (1). Pendant la sécrétion il se fait, d'après Plimmer et Kaya (1909) (2), une destruction de phosphoprotéine qui tombe d'environ 2,5 0/0 du phosphore total à moins de 1 0/0. Le suc pancréatique renferme très peu de phosphore, sous forme inorganique et à l'état de phosphoprotéine ; il ne renferme pas de lécithine.

Le *rein* contient chez l'homme 0,107 0/0 d'acide phosphorique (Gossmann, 1898) (3). A. Kossel a trouvé chez le bœuf, 0,758 0/0 d'acide métaphosphorique, 0,285 de nucléine (en acide métaphosphorique) et 37,6 de phosphore nucléinique 0/0 de phosphore total. Liebermann (1891-1893) y a trouvé une lécithalbumine. D'autres auteurs ont signalé des phosphatides, de l'acide phosphocarnique, de la jécoringe, des lécithines.

Dans les *surrénales*, on a trouvé de la sphingomyéline (Rosenheim et Tebb, 1909) (4), des lécithines (Bernard, Bigart et Labbé, 1903) (5), une substance analogue à la jécoringe (P. Manasse, 1895) (6).

Le *thymus*, d'après les recherches de Lilienfeld (1894) (7) sur le

1. Th. JUCHLER, « Die mineralischen Bestandteile der Bauchspeicheldrüse. Inaug. Dissert., Zürich, 1912.

2. R.-H.-A. PLIMMER et R. KAYA, « The distribution of Phosphorproteins in tissues », *Journ. of Physiol.*, 1909, vol. 39, p. 45.

3. H. GOSSMANN, « Ueber die anorganischen Bestandtheile der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) und der Niere. Inaug. Dissert., Erlangen, 1898.

4. O. ROSENHEIM et Christine TEBB, « On the lipoids of the adrenals », *Proc. of the physiolog. Soc., Journ. of Physiol.*, 1909, vol. 38.

5. L. BERNARD, BIGART et H. LABBÉ, « Sur la sécrétion de lécithine dans les capsules surrénales », *C. R. de la Soc. de biol.*, 24 janv. 1903, p. 120.

6. P. MANASSE, « Ueber Zuckerspaltende, phosphorhaltige Körper in Leber und Nebenniere », *Zeitschr. f. physiolog. Chem.*, 1895, Bd 20, p. 478.

7. L. LILIENFELD, « Zur Chemie der Leucocyten », *Zeitschr. f. physiolog. Chem.*, 1894, Bd 18, p. 473.

veau, renferme 3,01 de phosphore total 0/0 de substance sèche, avec 7,51 de lécithine et 68,78 de nucléine 0/0 de phosphore total. Selon Huiskamp (1901) (1), 69,4 des protéines 0/0 sont à l'état de nucléo-histone, 18,7 à l'état de nucléoprotéine et les 11,9 restants à l'état d'autres protéines. La nucléo-histone est une nucléoprotéine dont l'acide nucléique est uni à une protéine simple, une histone ; elle renferme plus d'acide nucléique et moins de protéine que les autres nucléoprotéines. Le thymus en contient beaucoup plus que tout autre organe. Elle y est insoluble dans l'eau salée physiologique (Goubeau, 1911) (2).

Par sa richesse en nucléines, le *tissu lymphoïde* peut être considéré, suivant la conception de Jolly (3), comme une réserve de matière nucléaire, de même que le tissu adipeux est une réserve de graisses, le foie et les muscles une réserve de glycogène. Dans l'inanition il subit une déperdition proportionnellement supérieure à celle de l'ensemble des tissus : pour une perte de 30 0/0 du poids du corps, les ganglions perdent 40 0/0, la rate de 50 à 60 0/0, le thymus de 60 à 80 0/0. Le tissu lymphoïde se régénère aussi avec une grande rapidité.

Dans le *corps thyroïde*, Markotum (1895) (4) a décrit une thyro-nucléo-albumine. Oswald (1899) (5) estimait que le principe actif de la glande était un mélange de deux substances : une thyroglobuline renfermant de l'iode mais pas de phosphore, et, en petite quantité, une nucléoprotéine renfermant 0,16 0/0 de phosphore. On tend à admettre aujourd'hui que le principe actif est la thyroxine (voir l'*Iode*.)

Zunz (6), chez des sujets normaux qui avaient succombé rapidement après des traumatismes de guerre, a trouvé en moyenne dans la glande thyroïde 0,27,09 de phosphore, soit 1,23 0/0 de résidu sec.

L'*hypophyse*, d'après Malcolm (1904) (7), renferme 0,72 0/0 de phosphore dans sa partie glandulaire et 0,80 dans sa partie nerveuse.

Dans le *tissu pulmonaire* frais, chez le cheval, Sieber et Dzierzowski.

1. W. HUISKAMP, « Ueber die Elektrolyse der Salze des Nucleohistons und Histons », *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1901, Bd 34, p. 32 ; « Beiträge zur Kenntniss des Thymusnucleohistons », *Ibid.*, 1903, Bd 39, p. 55.

2. F. GOUBEAU, « Sur la répartition de la nucléo-histone dans les tissus des mammifères », *Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique*, 1911, pp. 921 et 946.

3. J. JOLLY, « Le tissu lymphoïde considéré comme un tissu de réserve », *C. R. de la Soc. de biol.*, 31 juill. 1920, p. 1209.

4. K. MARKOTUM, « Ueber ein phosphorhaltigen Eiweisskörper in der Schilddrüse in Zusammenhang mit der Frage über die Function derselben », *St-Petersb. med. Wochenschr.*, 1896, n° 1.

5. Ad. OSWALD, « Die Eiweisskörper der Schilddrüse », *Zeitschr. f. physiolog. Chem.*, 1899, Bd 27, p. 14.

6. Edg. ZUNZ, « Sur la teneur en phosphore et en cendres du corps thyroïde chez l'homme », Réun. de la Soc. belge de biol., 31 juill. 1920, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1920, p. 1228.

7. J. MALCOLM, « On the influence of pituitary gland substance on metabolism », *Journ. of Physiol.*, 1904, vol. 20, p. 270.

(1909) (1) ont trouvé 0,259 0/0 de phosphore, équivalant à 1,107 dans le tissu sec.

Après digestion peptique de la *muqueuse gastrique*, Liebermann (1891) a obtenu un complexe lécithine-albumine. Dans la *muqueuse intestinale* du chien, Borri (1906) (2) distingue une nucléo-protéine, des graisses phosphorées, une lécithalbumine, peut-être d'autres composés organiques phosphorés, et des phosphates inorganiques. L'ingestion d'acide oléique ayant augmenté le phosphate, il pense qu'il s'est formé, aux dépens de la lécithalbumine, de la glycérine qui s'est unie à l'acide gras.

Les *glandes génitales* sont riches en phosphore. Dans l'ovaire de vache, Rosenbloom (1913) (3) a trouvé des phospholipines au taux de 3,94 0/0 de substance fraîche en dehors de la gestation et aux taux successifs de 3,48 à 3,63 à époques successives de la gestation. Dans le corps jaune, ce taux atteignait 14,10 en dehors de la gestation, 14,90 et 14,87 pendant la gestation.

Le liquide séminal renferme une nucléone ; ses matières minérales consistent surtout en chlorure de sodium et phosphate de chaux. Les spermatozoïdes, constitués principalement par de la substance nucléaire, sont formés en grande partie d'acide nucléique. Miescher (1878-1897) (4) et Mathews (1897) (5) l'ont trouvé surtout à l'état de nucléo-histone. La tête est dépourvue de lipoides, mais la queue est riche en lécithine. Les cendres de spermatozoïdes sont constituées pour les trois quarts par du chlorure de potassium.

Paton (1897-98) (6) a étudié les variations réciproques du contenu phosphoré dans les muscles et les glandes génitales chez le saumon dans le cours de ses migrations, lorsqu'il quitte la mer pour l'eau douce de mai à octobre. Pendant cette période de jeûne et de maturation des produits de reproduction, les organes génitaux gagnent en phosphore ce que perdent les muscles. Dans les muscles, le phosphore est surtout inorganique ; dans l'ovaire, il se trouve surtout sous la forme de lécithine.

1. N. SIEBER et W. DZIERGOWSKI, « Die Zusammensetzung der Lunge », *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1909, Bd 62, p. 254.

2. A. BORRI, « Untersuchung über die phosphorhaltigen Bestandteile der Darm-schleimhaut », *Arch. f. Verdauungskrankh.*, 1906, Bd 12, p. 301.

3. J. ROSENBLOOM, « The biochemistry of the female genitalia », *Journ. of biol. Chem.*, 1913, vol. 13, p. 511.

4. F. MIESCHER, « Die Spermatozoen einiger Wirbeltiere », *Verhandl. der naturforsch. Gesellsch. zu Basel*, 1878, p. 138 ; « Ueber das Leben des Rheinlaches im Süßwasser », *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1881, p. 193 ; « Physiologisch-chemische Untersuchungen über die Lachsmilch », *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.*, 1896, p. 100 ; *Die histo-chemischen und physiologischen Arbeiten von Fr. Miescher gesammelt und herausgegeben von seinen Freunden*, Leipzig, 1897.

5. A. MATHEWS, « Zur Chemie der Spermatozoen », *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1897, Bd 23, p. 399.

6. D.-N. PATON, « The phosphorus compounds of the muscle and genitalia of the salmon and their exchanges, Fishery Bd of Scotland, 1898 ; « The physiology of the salmon in fresh water », *Journ. of Physiol.*, 1897-98, vol. 22, p. 333.

thine et de phosphoprotéine (ichtuline) ; dans le testicule, pour plus de moitié à l'état de nucléine.

3. — Liquides de l'organisme.

Le sang renferme du phosphore à l'état de sels inorganiques, qui sont principalement les phosphates de potasse et de chaux, et de composés inorganiques, tels que phosphatides, nucléoprotéines et, suivant Panella, acide phosphocarnique. Selon Pribram (1871) (1) ; il n'y a pas de calcium sous forme organique, tandis que plus des 2/3 du phosphore sont sous cet état. Les nucléoprotéines sont le principal constituant des leucocytes.

Il résulte des analyses d'Abderhalden (2) que le sérum des divers animaux présente une grande similitude de composition. Le sang des individus d'une même espèce est aussi très semblable. Sous ce rapport également, les divers ruminants (bœuf, mouton, chèvre) se ressemblent plus entre eux qu'aux carnivores, au cheval, au porc, au lapin. Il y a notablement moins d'acide phosphorique chez les ruminants que chez les carnivores, le cheval, le porc et le lapin.

Dans le chyle humain, recueilli par une fistule, Hamill (1906-07) (3) a trouvé un taux de lécithine de 4^{gr},204 par 100 grammes d'extrait éthéré. L'ingestion de lécithine augmentait ce taux.

La lymphe humaine a donné des résultats variables. Odenius et Lang (1874) (4) trouvent 13 0/00 d'acide phosphorique soluble ; E. Ludwig 15 0/00 d'acide phosphorique total ; von Zeguck (1895) (5) 0,095 0/00 d'acide phosphorique soluble et 0,214 d'acide phosphorique insoluble.

La salive contient des phosphates, évalués, d'après les cendres, par Hammerbacher (6), de la façon suivante :

Phosphate de potasse	21,278 0/0	de cendres
— de soude	16,917	—
— de chaux	9,216	—
— de magnésie	0,338	—

1. R. PRIBRAM, « Eine neue Method zur Bestimmung des Kalkes und der Phosphorsäure im Bluserum », *Ber. u. Verhandl. der k. sächs. Gesellsch. der Wissensch.*, 1871, Bd 23, p. 279.

2. E. ABDERHALDEN, « Zur quantitativen vergleichenden Analyse des Blutes », *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1898, Bd 25, p. 65.

3. J.-M. HAMILL, « Observations on human Chyle », *Journ. of Physiol.*, 1906-07, vol. 35, p. 151.

4. M.-V. ODENIUS et J. LANG, « Fall of Lymphorrhœa, Pachydermia lymphorrhagica », *Nordiskt medic. Ark.*, 1874, Bd 6, n° 13.

5. R. von ZEYNEK, « Chemische Untersuchung des Inhalts zweier Lymphocyten », *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1895, Bd 20, p. 462.

6. FR. HAMMERBACHER, « Quantitative Verhältnisse der organischen und unorganischen Bestandteile des menschlichen gemischten Speichels », *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1881, Bd 5, p. 302.

Les autres substances minérales consistent en chlorure de potassium (environ 38 0/0) et sulfate de potasse (environ 14 0/0).

D'après Barillé (1911) (1), le tartre dentaire a pour cause la précipitation du phosphate tricalcique et du carbonate de chaux, par suite de la perte en acide carbonique du carbonato-phosphate de la salive. Il renferme, dans sa partie inorganique, 70 0/0 de phosphate et 8 de carbonate de chaux.

Selon Roger (1908), les phosphates sont nécessaires pour l'action amylolytique de la salive. Vaudin (2) a montré que l'hydrolyse des amidons par la salive se fait avec solubilisation des phosphates alcalino-terreux.

Le *suc gastrique*, recueilli chez le chien par fistule, a donné à Schoumow-Simianowsky (1893-94) (3) 0,003 d'acide phosphorique 0/0.

La pepsine, d'après Pekelharing (1902) (4) ne contient pas de phosphore quand elle est pure.

D'après les recherches de Berg et Gies (1906) (5) sur les effets des ions sur la catalyse, l'ion H^+ favorise la peptolyse et l'ion OH^- la tryptolyse.

Le *suc pancréatique*, recueilli après action de sécrétine chez le chien, a donné à Frouin et Gérard (6) 0,006 de phosphore par litre. D'après Plimmer et Kaya (1909) (7), ce phosphore est surtout à l'état organique et sous forme de phosphoprotéine.

La *bile* renferme très peu de phosphates minéraux (chaux, magnésie, fer) et surtout des phosphatides, parmi lesquels la lécithine principalement. Celle-ci est plus abondante dans la bile de la vésicule que dans celle du foie.

Le *lait*, d'après Duclaux (8), contient des phosphates en solution et des phosphates en suspension, ceux-ci équivalant au double de ceux-là. Vaudin (1894-97) a trouvé dans le lait des citrates alcalins qui, aidés par la présence du lactose, maintiennent en solution le phosphate de chaux. Selon Barillé (9), les phosphates forment avec l'acide carbonique

1. A. BARILLÉ, « Formation du tartre dentaire par les produits de dissociation des carbonato-phosphates de la salive », *Journ. de pharm. et de chimie*, 1909, p. 344.

2. VAUDIN, « Sur un rôle particulier des hydrates de carbone », Thèse de doctorat en pharmacie, Paris, 1901.

3. E.-O. SCHOUNOW-SIMIANOWSKI, « Ueber den Magensaft und das Pepsin bei Hunden », *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak.*, 1893, Bd 33, p. 336.

4. C.-A. PEKELHARING, « Mitteilungen über Pepsin », *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1902, p. 8, Bd 35.

5. W.-N. BERG et W.-J. GIES, « Studies of the effects of ions on catalysis, with particular reference to peptolysis and tryptolysis », *Journ. of biol. Chem.*, 1906, p. 489.

6. A. FROUIN et P. GÉRARD, « Sur la composition minérale du suc pancréatique de chien et de vache », *C. R. de la Soc. de biol.*, 20 janv. 1912, t. 72, p. 98.

7. R.-H.-A. PLIMMER et R. KAYA, « The distribution of phosphoproteins in tissues », *Journ. of Physiol.*, 1909, vol. 39, p. 45.

8. E. DUCLAUX, « Sur les phosphates du lait », *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1893, p. 2.

9. A. BARILLÉ, « De l'existence des carbonato-phosphates dans le lait ; leur précipitation par la pasteurisation », *Journ. de pharm. et de chimie*, 1909, p. 444.

des composés cristallisables, des carbono-phosphates, décomposés par la pasteurisation du lait, mais respectés par la stérilisation à l'aide des rayons ultra-violet.

Les phosphates minéraux du lait consistent surtout en phosphates de chaux et de potasse. Un litre de lait, d'après Söldner (1), renferme :

KH ² PO ⁴	1,156	Chlorure de sodium	0,962
K ² HPO ⁴	0,835	— de potassium	0,830
Phosphate dialcalique.....	0,671	Citrate de potassium	0,495
— tricalcique.....	0,806	— de calcium	2,133
— de magnésie	0,336	— de magnésium	0,367
		Chaux de la caséine	0,465

D'après Porcher, la répartition de l'acide phosphorique, dans le lait de vache, est la suivante, par litre :

Phosphate monopotassique	1 ^{er}
— bipotassique	1 ^{er} ,10
— bi et tricalcique	1 ,06
— bi et trimagnésien	0 ,16

Le phosphore organique du lait se trouve dans la caséine, dans la lécithine, dans une nucléone et dans une protéine phosphorée, l'opalisine de Wroblewski (1894) (2), qu'on trouve surtout dans le lait humain. Vladesco évalue à 0,88 0/0 le phosphore de la caséine (3).

La répartition du phosphore dans le lait, d'après Gilbert et Posternak (1903-1905), serait la suivante :

	P ² O ⁵ par litre			
	total	dans la caséine	dans la lécithine	dans la nucléone
Lait de femme	0,43-0,47	0,132	0,153	0,171
— de vache	1,81	0,580	0,091	0,087

La date de la lactation n'aurait guère d'influence sur la teneur en phosphore du lait de femme, d'après Schlossmann (1905) (4). Cepen-

1. F. SÖLDNER, « Die Salze der Milch und ihre Beziehungen zu dem Verhalten des Caseins », *Landwirtsch. Versuch. Stat.*, 1888, p. 351.

2. A. WROBLEWSKI, « Beiträge zur Kenntniss des Frauencaseins und seiner Unterschiede von Kuhcasein », *Ann. suisses des sc. médic.*, 1894, p. 291 ; « Ueber das Casein in der Frauenmilch », *Gazeta lekarska*, 1894, pp. 951 et 988 ; « Ein neuer eiweissartiger Bestandteil der Milch », *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1898, Bd 26, p. 308.

3. R. VLADESCO, « Sur la teneur en phosphore de la caséine », *Soc. roum. de biol.*, avril-juin 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 91, p. 512.

4. A. SCHLOSSMANN, « Ueber Menge, Art und Bedeutung des Phosphors in der Milch und über einige Schicksale desselben im Säuglingsorganismus », *Arch. f. Kinderheilk.*, 1905, Bd 40, p. 1.

dant Edlefsen (1901) ⁽¹⁾ estime que la caséine va en décroissant. Chez la vache, d'après Houdet (1894) ⁽²⁾, le colostrum est riche en phosphate de chaux et autres sels, qui diminuent quelques jours après la parturition.

La composition minérale et notamment phosphorée du lait présente un rapport intéressant avec la composition de l'organisme des jeunes sujets dans les différentes espèces de mammifères. Bunge a établi comme une loi que les cendres du lait ont même composition, sauf en ce qui concerne le fer, que les cendres du sang et de la totalité de l'organisme du nourrisson. Pagès (1894) ⁽³⁾ a opposé à cette loi quelques critiques et, pour l'espèce humaine, le parallélisme n'est pas aussi régulier que pour d'autres. Mais en général la théorie de Bunge est assez exacte, comme on peut s'en rendre compte par le tableau suivant d'Abderhalden (1899) ⁽⁴⁾ :

Espèces	Temps nécessaire pour doubler le poids d'un nouveau-né	100 parties en poids de lait contiennent :			
		Protéine	Cendres	Chaux	Acide phosphorique
Homme	180 jours	1,6	0,2	0,032	0,047
Cheval	60 —	2	0,4	0,124	0,131
Bœuf	47 —	3,5	0,7	0,160	0,197
Chèvre	22 —	3,67	0,77	0,197	0,284
Mouton	15 —	4,88	0,84	0,245	0,292
Porc	14 —	5,21	0,80	0,248	0,307
Chat	9 — 1/2	7,00	1,02	"	"
Chien	9 —	7,44	1,32	0,454	0,507
Lapin	6 —	10,38	2,49	0,891	0,996

Burow (1900) ⁽⁵⁾ a trouvé une relation entre la teneur du lait en lécithine et le poids du cerveau du nourrisson dans la même espèce (homme, chien, bœuf).

1. G. EDLEFSEN, « Ueber die Hauptunterschiede zwischen der Kuhmilch und Frauenmilch und den Werth und die Bedeutung der Ersatzmittel für Muttermilch », *Münch. med. Wochenschr.*, 1901, p. 7.

2. V. HOUDET, « Contrib. à l'étude du colostrum de la vache », *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1894, p. 506.

3. C. PAGÈS, *Physiologie de la matière minérale du lait*, Thèse de Paris, 1894.

4. E. ABDERHALDEN, « Die Beziehungen der Wachstumsgeschwindigkeit des Säuglings zur Zusammensetzung der Milch beim Kaninchen, bei der Katze und beim Hunde », *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1899, Bd 26, p. 487; « Die Beziehungen der Wachstumsgeschwindigkeit des Säuglings zur Zusammensetzung der Milch beim Hunde, beim Schwein, beim Schaf, bei der Ziege und beim Meerschweinchen », *Ibid.*, 1899, Bd 27, pp. 408 et 594.

5. R. BUROW, « Der Lecithingehalt der Milch und seine Abhängigkeit vom relativen Hirngewichte des Säuglings », *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1900, Bd 30, p. 495.

ENTRÉES DU PHOSPHORE DANS L'ORGANISME

A. — *Aliments phosphorés.*

Le phosphore est introduit dans l'organisme par les aliments. La quantité qui semble indispensable pour les besoins journaliers est évaluée par Ehrström (1) à 1 à 2 grammes.

Les aliments fournissent le phosphore sous les deux formes de composés minéraux et organiques. Les phosphates *minéraux* existent dans les tissus animaux et végétaux, ces derniers l'empruntant au sol et l'assimilant par leur appareil chlorophyllien. Les composés *organiques* sont surtout représentés dans les aliments par les lécithines et les nucléo-albumines et se trouvent à peu près dans toutes les parties comestibles des organismes animaux, surtout dans les œufs et le lait; le cerveau, le foie, la rate. Les parties comestibles de l'organisme animal les plus riches en phosphore sont : le foie, la rate, le cerveau, le jaune d'œuf.

La viande renferme beaucoup moins de phosphore que le lait et les œufs. Celle du porc est moins riche en phosphore que celles du bœuf et du mouton.

Dans la viande et le lait, les proportions respectives du phosphore inorganique et organique sont à peu près égales. Dans le petit lait, le phosphore inorganique l'emporte. Dans les œufs, presque tout le phosphore est organique.

Répartition du phosphore dans la viande (GILBERT et POSTERNAK) :

Acide phosphorique total.....	0,467
— organique	0,274
{ Lécithine	0,060
{ Acide phosphocarnique	0,039
{ Soluble dans l'eau, mais non précipité par la chaux.	0,039
{ Nucléine	0,008
{ Insoluble dans l'eau (autre que nucléine).....	0,128

Répartition du phosphore dans le lait :

	Phosphore minéral	Phosphore organique
Lait de femme	15 0/0	85 0/0 (SIEGFRIED et STOKLASA;
— de vache.....	50 —	50 —
— de chèvre	59 —	41 — (PATON et DUNLOP).

1. R. EHRSTRÖM, « Zur Kenntniss des Phosphorumsatzes bei dem erwachsenen Menschen », *Skand. Arch. f. Physiol.*, 1903, Bd 14, p. 82.

Dans le *lait*, une grande partie de la lécithine se trouve dans la crème et est enlevée avec elle. Le chauffage et la sédimentation du lait diminuent sa teneur en lécithine d'après Bordas et Raczkowski (1903) (1). Même par le simple repos, la lécithine se décompose, d'après Diffloth (1904) (2), et cette décomposition est accélérée par le chauffage; elle est due à la formation de phosphates insolubles.

Teneur en lécithines 0/0 de substance fraîche :

Lait de femme	0,68 à 1,46	(TOLMATSCHIEFF);
Oeuf total	3,05	(GOBLEY);
Jaune d'oeuf	8 à 10	(PARKES).

L'*œuf* de poule renferme seulement des traces de phosphore inorganique dans sa partie comestible. Les composés organiques s'y trouvent : 1° à l'état de nucléo-albumine : c'est l'ovovitelline, qui paraît être en combinaison avec la lécithine; 2° à l'état de phosphatides : c'est la lécithine qu'on trouve dans le jaune au taux de 9,4 0/0 d'après A. Manasse (1906) (3), de 11 à 12 0/0 d'après Scrono et Palozzi (1911) (4); 3° à l'état de pseudo-nucléine : c'est l'hématogène de Bunge (1885) (5) étudié par Hugounenq et Morel (1905-1906) (6).

Les œufs de poissons renferment de l'ichtuline, très analogue à l'ovovitelline.

La *laitance* de poissons est l'aliment le plus riche en phosphore organique (2,20 0/0).

Le *thymus* en contient 1,70; le *cerveau* 0,80, le *foie* 0,50, le *rein* 0,45 (Percival) (7).

Les *graines* et les *tubercules* des végétaux renferment en grande quantité, principalement dans l'aleurone et les matériaux de réserve, une substance phosphorée appelée phytine, étudiée particulièrement

1. F. BORDAS et DE RACZKOWSKI, « De l'influence de l'écémage sur la répartition des principaux éléments constitutifs du lait », *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1902, t. 135, p. 354; « Diminution du taux des lécithines dans les laits chauffés », *Ibid.*, 1903, t. 136, p. 56.

2. P. DIFFLOTH, « Du rôle de quelques agents physiques et chimiques dans l'insolubilisation des phosphates du lait », *Bull. des sc. pharmacol.*, 1904, p. 273.

3. A. MANASSE, « Ueber den Gehalt des Eidotters an Lecithin », *Biochem. Zeitschr.*, 1906, I, 246.

4. C. SERONO et Antonietta PALOZZI, « Sui lipoidi contenuti nel tuorlo d'uovo », *Arch. di farmacol. speriment.*, 1911, p. 553.

5. G. BUNGE, « Ueber die Assimilation des Eisens », *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1885, Bd 9, p. 49.

6. L. HUGOULENQ et A. MOREL, « Recherches sur l'hématogène », *C. R. de l'Acad. des sc.* 1905, t. 140, p. 1065.

7. A.-L. PERCIVAL, « Sur les variations du phosphore minéral, conjugué et organique dans les tissus animaux », *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1902, t. 135, p. 1005.

par Posternak (1). C'est un sel double : anhydrométhylène-biphosphate de chaux et de magnésie (2).

Ces graines végétales fournissent près des 2/3 du phosphore que l'homme ingère avec ses aliments. Le phosphore minéral ne s'y trouve qu'en minime quantité, le phosphore des lécithines et nucléines que pour 60/0 du phosphore total, et la majeure partie, soit 70 à 92 0/0, est à l'état de phytine.

Suzuki, Yoshimura et Takaishi (1907) (3) ont trouvé, dans le son de riz et de blé, un enzyme, une phytase, qui décompose la phytine en acide phosphorique et inosite.

Dans le grain de blé, la farine blanche est la partie la plus pauvre en phosphore ; le gluten n'en contient que peu ; c'est le son qui est la partie la plus riche en phosphore. Le riz poli est très pauvre en phosphore. Les farines oléagineuses, au contraire, sont riches en phosphore, notamment les farines de coton. Les légumineuses, surtout leurs graines, en contiennent notablement. Les fruits sont très pauvres en phosphore. Les pommes de terre, oignons, choux, en renferment davantage.

D'une manière générale, il y a plus de phosphore minéral dans les feuilles, tiges, fruits et racines que dans les graines.

B. — Digestion et absorption des composés phosphorés.

Les **composés minéraux** du phosphore, qui forment la majeure partie du phosphore alimentaire, sont absorbés sans transformation par la muqueuse digestive, à la condition qu'ils soient solubles, ce qui, d'ailleurs, est le cas général pour les phosphates des aliments. Ceux qui sont insolubles dans l'eau sont solubilisés par l'acide chlorhydrique du suc gastrique et absorbés dans l'intestin grêle dont la partie supérieure conserve une réaction acide (Raudnitz, 1893 ; Wurtz, 1912) (4).

Les **composés organiques** du phosphore qui se trouvent dans les aliments sont absorbés les uns sans changement, au moins en partie, d'autres après clivage partiel, d'autres enfin après dislocation complète et libération d'acide phosphorique.

1. S. POSTERNAK, « Sur un nouveau principe phospho-organique d'origine végétale, la phytine », *C. R. de la Soc. de biol.*, 24 oct. 1903, t. 55, p. 1190.

2. L'acide anhydro-méthylène-diphosphorique $C^2H^2P^2O^9$ contient 26 0/0 de phosphore. Il se dédouble par hydrolyse en inosite et acide phosphorique :



3. U. SUZUKI, K. YOSHIMURA et M. TAKAISHI, « Ueber ein Enzym « Phytase » das « Anhydro-oxy-methylen-diphosphorsäure » spaltet », *Tokyo Imper. Univ. College of Agr. Bull.*, 1907, p. 503.

4. R.-W. RAUDNITZ, « Ueber die Resorption alkalischer Erden im Verdauungstract », *Exper. Arch.*, 1893, Bd 31, p. 343 ; — A. WURTZ, « Versuche über die Verteilung der Phosphor-Säure auf Harn und Kot », *Biochem. Zeitschr.*, 1913, Bd 46, p. 103.

Les *nucléo-protéines*, hydrolysées dans le tube digestif, se séparent en deux groupements : les albumines qui subissent le sort commun et se transforment en peptones et acides aminés dans l'intestin, et les nucléines qui, à leur tour, en milieu alcalin étendu, se dédoublent en albumines et acides nucléiques, lesquels se fragmentent en acide phosphorique, bases puriques et hydrates de carbone, de sorte que le phosphore est absorbé par l'intestin sous forme de phosphates minéraux. Il est probable qu'une grande partie des nucléines et acides nucléiques est absorbée sans changement, qu'une autre est partiellement clivée, et que le clivage se poursuit ultérieurement dans la paroi de l'intestin ou dans les organes.

Les nucléo-protéines sont dissociées par le suc pancréatique activé. Le suc intestinal en libère l'acide phosphorique. Les bactéries intestinales peuvent non seulement en produire le clivage complet, mais encore oxyder et transformer les purines qui en résultent. *In vivo*, dans l'estomac les nucléo-protéines et les acides nucléiques sont mis en solution sans clivage ; dans l'intestin, ce clivage s'opère et l'acide phosphorique est séparé du complexe : hydrate de carbone et base. C'est dans l'iléon et la partie inférieure du jéjunum que se fait l'absorption des acides nucléiques et de leurs produits de dislocation.

La *caséine* est peu modifiée par le suc gastrique qui laisse la plus grande partie du phosphore à l'état de paranucléine difficilement soluble. La rapidité d'action de la pepsine sur cette paranucléine est variable pour la caséine des différentes espèces et plus grande pour la caséine des laits de femme, de jument, d'ânesse, que pour celle des laits de chèvre, de vache, de buffle. Le phosphore venant de la caséine est plus organique qu'inorganique. La digestion de la caséine est plus active par l'association de la pepsine avec la trypsine que par un seul de ces deux ferments.

Les *lécithines* sont absorbées en partie sans clivage, en partie après dislocation en choline, acides gras, acide glycérophosphorique, probablement combiné en partie sous forme de lécithine-acide-albumine. Ce clivage se fait surtout dans le duodénum. La lécithine passe dans le chyle et non dans le sang de la veine-porte. Les glycérophosphates sont absorbés en partie tels quels, en partie après clivage en glycérine et phosphates inorganiques.

La *phytine*, rapidement soluble dans l'acide chlorhydrique du suc gastrique, est absorbée surtout sans décomposition et c'est dans les tissus qu'elle est décomposée. Chez le chien une part importante de cette phytine paraît s'éliminer sans changement dans les matières fécales.

UTILISATION DES COMPOSÉS PHOSPHORÉS

A. — Transformation, assimilation et désassimilation.

Les phosphates inorganiques des métaux alcalino-terreux sont absorbés et retenus en partie par l'organisme des herbivores quand ils sont ajoutés à une ration de foin, comme l'a constaté von Gohren (1861) (1), Neumann (1893) (2) a vu que le phosphate et le carbonate de chaux, ajoutés à la ration de lait écémé, chez le veau, sont absorbés et retenus; le carbonate de chaux accroît le phosphore retenu, le calcium agissant pour épargner le phosphore du lait.

En injections sous-cutanées, dans les expériences de Gamgee, Priestley et Larmuth (1876-1877) (3), les orthophosphates se sont montrés inactifs; les pyrophosphates toxiques et les métaphosphates moins toxiques.

Il n'est pas bien démontré que les sels inorganiques autres que ceux de l'acide orthophosphorique aient une valeur pour fournir à l'organisme du phosphore ou une base. En particulier, il résulte des recherches de Blondlot (1861) (4), Paquelin et Joly (1878) (5), Vermeulen (1884) (6) et d'autres auteurs, que les hypophosphites sont inactifs.

L'ingestion de phosphates inorganiques a peu d'effet sur la croissance.

Il n'est guère douteux que l'organisme animal soit capable de former par synthèse des nucléines et nucléo-protéines. On connaît mal, à vrai dire, les détails de ce processus formateur; mais on sait que chez les poissons privés de nourriture, les organes génitaux riches en nucléines se développent néanmoins (Miescher), que la croissance est normale avec un régime sans purine; que chez les jeunes mammifères nourris exclusivement de lait, pauvre en nucléines, la quantité de cette substance croît hors de proportion avec la quantité ingérée (Burian et

1. TH. VON GOHREN, « Ueber eine Beigabe von Knochenerde zum Futter der Thiere, nebst einen physiologisch-chemischen Versuch über deren Verdaulichkeit », *Landwirtsch. Versuch. Stat.*, 1861, p. 161.

2. J. NEUMANN, « Ueber die Einwirkung des dem Futter beigegebenen phosphorsäuren Kalkes auf den Aschengehalt der Milch », *Milch Zeitung*, 1893, p. 701.

3. A. GAMGEE, J. PRIESTLEY et L. LARMUTH, « On the difference in the poisonous activity of phosphorus in ortho-meta and pyro-phosphoric acids », *Journ. of Anal. and Physiol.*, 1876-77, vol. 18, p. 255.

4. BLONDLOT, « Sur la recherche toxicologique du phosphore par la coloration de la flamme », *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1861, t. 52, p. 1197.

5. PAQUELIN et JOLY, « Du rôle physiologique des hypophosphites », *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1878, t. 86, p. 1505.

6. C.-E.-A. VERMEULEN, *Onderzoekingen omtrent de physiologische werking van het Natrium-hypophosphiet*, Doct. Dissert., Amsterdam, 1884.

Schur) (1). Mac Collum (1909) (2), chez le rat, a reconnu que le phosphore nécessaire à la nutrition peut être tiré des phosphates inorganiques et qu'il n'est pas nécessaire, pour que l'organisme animal forme ses nucléines, d'ingérer des bases puriques exogènes, les complexes contenus dans la molécule de protéine étant suffisants.

Le processus de désassimilation des nucléo-protéines a été étudié non seulement au moyen de l'action des sucs digestifs (voir p. 331), mais aussi au moyen de l'action du sang et des extraits d'organes et par les effets de l'introduction dans l'organisme de composés phosphorés.

Les nombreuses recherches faites sur l'action du sang et des extraits d'organes ont montré dans ces humeurs et tissus l'existence d'enzymes qui libèrent l'acide phosphorique et les purines et qui modifient encore davantage les purines.

L'ingestion ou l'injection sous-cutanée de nucléines ou d'acides nucléiques augmente l'excrétion des purines, ce qui résulte probablement en partie de la dissociation de l'acide nucléique introduit et en partie de la destruction de cellules consécutive à l'introduction de la substance; même la digestion peut, en détruisant des cellules, produire de l'acide nucléique, et l'hypergenèse des leucocytes peut s'accompagner d'une destruction de cellules. Comme effets concomitants, l'ingestion de purines augmente les leucocytes du sang après une brève leucopénie; cet effet est encore plus marqué après l'injection d'acide nucléique. Cette augmentation porte sur toutes les formes leucocytaires; elle s'accompagne d'un accroissement du pouvoir phagocytaire, d'où résulte l'application de l'acide nucléique et de ses composés à la thérapeutique des infections.

Il n'y a pas d'explication satisfaisante pour la formation de la caséine dans la glande mammaire.

La lécithine ingérée ou injectée sous la peau peut être assimilée par les tissus. Ajoutée sous forme de jaune d'œuf au lait du nourrisson, elle favorise la rétention du phosphore et de l'azote et détermine l'augmentation du poids. Elle exerce une action sur la croissance: elle stimule l'appétit, accroît les cendres et le phosphore dans le squelette, le phosphore dans les muscles, le phosphore et la lécithine dans le cerveau (Desgrez et Ali Zaki, Springer) (3).

Les glycérophosphates introduits sous la peau sont rapidement éliminés par les reins. Introduits dans le tube digestif, ils sont absorbés

1. R. BURIAN et H. SCHUR, « Ueber die Nucleinbildung im Säugethierorganismus », *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1897, Bd 23, p. 55.

2. E.-V.-Mc COLLUM, « Nuclein Synthesis in the Animal Body », *Americ. Journ. of Physiol.*, 1909, vol. 25, p. 120.

3. A. DESGREZ et ALI ZAKI, « Étude de l'influence de quelques composés organiques phosphorés sur l'organisme animal », *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, 1905, t. 7, p. 213; — M. SPRINGER, *L'énergie de croissance et les lécithines dans les décoctions de céréales*, Paris, 1902.

en partie comme tels, en partie après clivage en glycérine et phosphates inorganiques.

La phytine est dissociée dans le sang, le foie, mais non dans le muscle et le rein. Chez l'homme, elle est éliminée sous forme de phosphates inorganiques. Sa supériorité comme aliment phosphoré tient à sa prompte solubilité et à sa teneur élevée en phosphore.

Une expérience de Gilbert et Posternak (11) met en évidence la supériorité de la phytine pour la fixation du phosphore dans l'économie. Un homme soumis à une alimentation légèrement insuffisante perdait en cinq jours 1^{gr},07 d'azote et 1^{gr},084 d'anhydride phosphorique; en prenant, en outre, 1^{gr},20 d'anhydride phosphorique sous forme de phosphate bicalcique et 1^{gr},60 sous forme de phosphate monocalcique, il ne perdait plus que 4^{gr},95 d'azote et 0^{gr},957 d'acide phosphorique; de même à peu près avec du glycérophosphate; mais en prenant 1 gramme d'acide phosphorique à l'état de phytine, il gagna 0^{gr},606 d'anhydride phosphorique.

Ainsi avec 3^{gr},80 d'acide phosphorique minéral, il avait gardé seulement 0^{gr},127; avec 2^{gr},966 en combinaison glycérophosphatée, 0^{gr},136; avec 1 gramme sous forme de phytine, 0^{gr},606.

On ne sait d'une façon catégorique si les phosphates minéraux circulent dans le sang à l'état pur, cristalloïde, ou bien s'ils ne sont pas déjà plus ou moins lâchement unis à d'autres corps dont les procédés d'analyse les sépareraient facilement. La phytine, d'après Posternak, serait chez les végétaux le premier stade de la synthèse phosphorée organique et représenterait une des formes migratrices du phosphore minéral.

Quoi qu'il en soit, les phosphates minéraux n'existent qu'en faible proportion dans le sang et, d'après Abderhalden, 3 fois moins que dans le muscle, 5 et 6 fois moins que dans le foie et la rate. Ils sont, en effet, utilisés par l'organisme: la plus grande partie se fixe dans les os et le muscle, le reste sert à édifier les combinaisons organiques du phosphore.

On a essayé de calculer la part des phosphates minéraux qui revient à chacun de ces trois ordres de tissus: muscles, os, organes parenchymateux. Voici sur ce point les données fournies par Magnus-Lévy.

En ce qui concerne le muscle, on a constaté un parallélisme entre le bilan de l'azote et celui du phosphore (Shermann, Renvall, Luthje), du moins en période de croissance ou pendant les convalescences, car il n'en est pas tout à fait de même chez l'adulte normal, d'après Ehrström. Le rapport entre ces deux corps serait à peu près le suivant:

$$\frac{N}{P^2O_5} = \frac{100}{13,7} = 7,3 \quad \text{ou} \quad \frac{N}{P} = \frac{100}{6} = 16,7,$$

1. A. GILBERT et S. POSTERNAK, « La médication phosphorée envisagée au point de vue des échanges nutritifs de l'organisme », *L'Œuvre médico-chirurg.*, Paris, 1903.

de telle sorte qu'en établissant les bilans azoté et phosphoré, on peut, par cette formule, en calculant le gain d'azote, en déduire le gain de phosphore du tissu musculaire.

Pour la substance osseuse, on a constaté un parallélisme entre sa teneur en calcium et en phosphore. Ce rapport, d'après Zaleski, Lühje, serait exprimé par la formule suivante :

$$\frac{\text{CaO}}{\text{P}^2\text{O}^5} = \frac{1}{0,73}$$

En établissant le bilan de la chaux pour tout l'organisme, on établit sensiblement celui du tissu osseux, car les parties molles ne renferment, à elles toutes, que 10 grammes au plus de chaux (Katz) et le muscle frais n'en renferme que 0^{gr},01 0/0. De ce bilan se déduit donc celui du phosphore pour les os. C'est ainsi qu'à n grammes de chaux fixés par l'organisme correspondent $n \times 0,73$ d'acide phosphorique fixé par le squelette. Toutefois le parallélisme entre le phosphore et le calcium des os, qui est la base de ce calcul, n'est peut-être pas très exact, comme nous le verrons en étudiant les échanges du calcium.

Enfin, en ce qui concerne les phosphates minéraux destinés à se transformer en phosphore organique et à se fixer principalement dans les parenchymes, on peut les évaluer en établissant les bilans simultanés de l'azote, de la chaux et de l'anhydride phosphorique. Sur n grammes de chaux fixés, $n \times 0,73$ d'acide phosphorique reviennent aux os ; sur n' grammes d'azote fixés, $n' \times 0,137$ d'acide phosphorique reviennent aux muscles, et la faible quantité restante d'acide phosphorique répond aux phosphates minéraux transformés en composés organiques ; elle est exprimée par la formule suivante, dans laquelle le total de l'acide phosphorique retenu dans l'organisme est indiqué par n'' :

$$\left. \begin{array}{l} \text{P minéral} \\ \text{transformé} \\ \text{en P organique} \end{array} \right\} = n'' - (n \times 0,73 + n' \times 0,137).$$

Cette formule, qui souffre, d'ailleurs, d'assez nombreuses exceptions, permettrait de résumer la triple destinée du phosphore minéral dans l'organisme.

Remarquons d'ailleurs que si, dans l'organisme, l'azote et le soufre sont entre eux dans une dépendance étroite, parce qu'ils sont associés dans les mêmes composants, le phosphore est, dans une large mesure, indépendant de l'azote, parce qu'il est beaucoup plus abondant dans le squelette, et que le calcium est encore plus indépendant de l'azote à cause de la pauvreté en calcium des parties molles azotées. Même, à un certain degré, le phosphore est indépendant du calcium, parce qu'il est associé à l'azote dans les tissus mous ; mais le calcium est dans une dé-

pendance étroite du phosphore, parce qu'il n'est accumulé en grande quantité que combiné au phosphore.

Les combinaisons organiques du phosphore, comme nous l'avons vu, se reconstituent aux dépens des phosphates minéraux absorbés dans l'intestin, de sorte qu'à la rigueur l'organisme pourrait se passer d'aliments renfermant des composés organiques, puisque ceux-ci sont décomposés et transformés en phosphates minéraux. Cependant cette reconstitution des molécules phosphorés organiques est probablement facilitée par l'ingestion alimentaire de telles molécules. Rohmann, en effet, constate que les échanges phosphorés sont plus considérables quand on fait ingérer des nucléo-albumines que lorsqu'on donne d'une part du phosphore minéral et d'autre part des albumines non phosphorées. D'ailleurs, la décomposition nécessaire des phosphatides dans le tube digestif est discutée. M^{lle} Kalaboukoff et Terroine (1) pensent que la stéapsine reste sans action sur les phosphatides, qui seraient absorbés en nature grâce à l'intervention de la bile.

Quoi qu'il en soit, il se fait, au départ du tube digestif, une synthèse des nucléines et des lécithines par fixation progressive, autour du noyau initial de l'anhydride phosphorique, de noyaux pyrimidiques (formation des acides nucléiniques), puis xanthiques (formation des nucléines), et d'une base névrinique avec deux acides gras et un groupe glycérique (formation des lécithines).

Le lieu de cette synthèse est vraisemblablement pour une grande part dans les leucocytes, en ce qui concerne les nucléines. C'est, en effet, dans les organes lymphoïdes, les plus riches en leucocytes, qu'on trouve le plus de nucléines. D'autre part, dans les leucémies avec leucocytose très élevée, le taux des phosphates urinaires s'abaisse notablement, les phosphatides étant utilisés pour la formation surabondante de leucocytes, tandis que dans la leucémie aiguë, au contraire, par suite de la destruction intensive des leucocytes anormaux, l'excrétion des phosphates urinaires a pu s'élever dans un cas de Magnus-Lévy jusqu'au taux presque invraisemblable de 15 grammes par jour d'acide phosphorique, malgré le régime lacté, l'acide urique atteignant en même temps le taux de 12 grammes.

Pour les lécithines, on ignore le siège de leur synthèse. On n'a pu déceler dans le sang portal ni dans le chyle les stades intermédiaires. Peut-être se forment-elles comme les graisses dans la paroi de l'intestin ; peut-être ne font-elles que traverser cette paroi sans modification chimique, perdant seulement sous l'action de la bile leur structure colloïdale (M^{lle} Kalaboukoff et Terroine).

L'analyse des tissus montre que le phosphore des lécithines et des nucléines se dégage dans le foie, le pancréas, le thymus (Satta, 1907-

1. M^{lle} L. KALABOUKOFF et E. TERROINE, « Action du suc pancréatique et des sels biliaires sur l'ovolécithine », *C. R. de la Soc. de biol.*, 30 janv. 1909, t. 66, p. 176.

1908) (1). Coriat (1904) a trouvé dans le tissu cérébral un enzyme séparant la choline de la lécithine en milieu neutre ou légèrement alcalin (2).

B. — Rôle des composés phosphorés.

1. — Neutralité des humeurs.

Le phosphore dans les milieux de l'organisme concourt pour une part importante au maintien de la neutralité. La nécessité de ce maintien résulte de deux réactions prédominantes auxquelles donnent lieu les phénomènes nutritifs : l'oxydation des composés du carbone qui produit de l'acide carbonique, et la désassimilation des protéines qui produit de l'acide sulfurique et de l'acide phosphorique. La neutralisation de cette acidité se fait par l'action régulatrice des phosphates et des carbonates, aidés par les protéines amphotères et soutenus par l'excrétion pulmonaire d'acide carbonique et l'excrétion rénale et intestinale de phosphates.

Henderson (3) a formulé une théorie physico-chimique de cette régulation en faisant intervenir deux groupes de composés : l'acide carbonique (CO^2OH) ou le bicarbonate de soude (NaHCO^3), et le phosphate monosodique (NaH^2PO^4) ou le phosphate disodique (Na^2HPO^4).

Nous avons exposé précédemment cette théorie du maintien de l'équilibre acido-basique des humeurs et la part qu'y prennent les phosphates (p. 182).

Le bicarbonate est plus efficace proportionnellement que le phosphate pour maintenir l'alcalinité. La concentration ionique du bicarbonate est 10 à 20 fois celle de l'acide carbonique et la neutralité est atteinte seulement quand la concentration du bicarbonate est tombée au voisinage de celle de l'acide carbonique. Quand le bicarbonate est presque entièrement utilisé et que le système est très près de la neutralité, les phosphates sont plus efficaces : d'ailleurs, ils sont probablement plus abondants que les carbonates dans le protoplasme. C'est seulement quand un taux d'acidité égal aux 3/4 de l'acide carbonique total et de l'acide phosphorique total du protoplasme a été ajouté qu'il peut y avoir un réel commencement d'acidité.

Ce mécanisme régulateur, dans les tissus et humeurs, diminue beau-

1. G. SATTÀ, « Sur la distribution du phosphore dans les organes et sur la décomposition des composés phosphorés organiques », *Arch. ital. de biol.*, 1908, t. 49, p. 375.

2. S.-A. CORIAT, « The production of cholin from lecithin and brain tissue », *Americ. Journ. of Physiol.*, 1904, vol. 12, p. 353.

3. L.-J. HENDERSON, « The theory of neutrality regulation in the animal organism », *Americ. Journ. of Physiol.*, 1908, vol. 21, p. 427 ; « The regulation of neutrality in the animal body », *Science*, 1913, p. 389.

coup le besoin d'alcali de l'organisme ; mais il doit être appuyé — comme cela a lieu en fait — par le mécanisme spécial de rétention aux points d'excrétion, grâce auquel les alcalis retournent au sang après l'excrétion pulmonaire et rénale des acides avec lesquels ils étaient combinés.

En tant que les alcalis sont unis à l'acide carbonique, ils sont entièrement conservés pour l'organisme quand l'acide carbonique est exhalé à l'état gazeux. La quantité d'alcali ainsi employée est évaluée à 1^{er},5 à tout moment, soit 400 grammes par jour.

Néanmoins les alcalis sont éliminés par l'urine principalement à l'état de phosphates et sulfates. Mais, aux reins, deux conditions interviennent pour épargner les alcalis. D'abord, les alcalis fixes sont remplacés par l'ammoniaque autant que cela est utile ; comme l'ammoniaque vient de composés azotés presque neutres et qui, lorsqu'ils sont complètement oxydés, forment de l'urée neutre, il y a un gain de base. En second lieu, intervient le processus physico-chimique par lequel l'urine acide est séparée du sang alcalin. Quoique le changement de réaction soit faible, le taux de base impliquée peut être considérable en présence de phosphates et autres sels et acides capables de subir une grande variation dans le taux de base qu'ils retiennent, avec une variation seulement faible dans la concentration en ions H^+ . Les phosphates sont particulièrement efficaces au voisinage du point de neutralité. L'acide carbonique et l'acide urique ont la même propriété ; de même, aux concentrations en ions H^+ qui sont atteintes dans l'acidose, l'acide β -oxybutyrique et ses sels.

En ce qui concerne l'importance relative du rôle joué par les protéines, les bicarbonates et les phosphates pour maintenir la neutralité, on ne sait rien de précis. Pour le sang, en passant de la réaction normale à celle de l'intoxication acide avancée, les protéines paraissent avoir 1/5 de l'efficacité du bicarbonate pour maintenir la neutralité. Dans les tissus et les liquides des tissus, il est probable que les protéines jouent un plus grand rôle. Henderson attribue plus d'efficacité au bicarbonate qu'au phosphate, excepté au point voisin de la neutralité.

Chez les carnivores, la neutralité des humeurs est maintenue surtout par les phosphates alcalins et ammoniacaux, et par l'ammoniaque dérivée de la décomposition des protéines ; chez les herbivores, par les carbonates dérivés par oxydation des sels organiques à base de potasse des végétaux.

2. — Utilisation des divers aliments phosphorés.

Il est intéressant de rechercher les avantages que peuvent offrir respectivement les diverses formes de phosphore alimentaire.

Dans l'œuf d'oiseau, où sont réunis tous les éléments nutritifs né-

cessaires à la formation de l'animal, on remarque la richesse des composés organiques et la pauvreté des phosphates inorganiques dont on ne trouve que des traces. Dans le lait qui est l'aliment naturel et exclusif du jeune mammifère, on trouve à la fois le phosphore organique et inorganique. D'où l'on peut conclure à l'utilité des deux formes de composés du phosphore.

L'avantage que présente la complexité des composés phosphorés alimentaires vient de ce qu'ils sont absorbés en partie tels quels ou à l'état de clivage incomplet, ce qui constitue pour l'organisme une épargne d'activité synthétique.

On peut dire que, sur la totalité du phosphore nécessaire, il suffit pour la croissance et la reproduction de l'individu d'une très petite proportion de phosphore organique, pourvu que le phosphore inorganique soit en quantité suffisante. Il semble que la synthèse de certains composés organiques du phosphore dépende de quantités minimes de composés inconnus, dans le lait, les œufs, etc. Il s'agit peut-être là de principes de l'ordre des vitamines. En tout cas, on peut conclure à l'avantage des aliments organiques naturels sur les éléments nutritifs inorganiques ou préparés par synthèse artificielle et sur les aliments manufacturés.

La rétention du phosphore alimentaire peut être limitée non seulement par l'insuffisance du phosphore ingéré, mais par le défaut d'éléments comme le calcium, qui sont nécessaires à l'utilisation maxima du phosphore. C'est aussi ce que produit l'ingestion d'un excès de magnésium. Le dépôt de phosphate de chaux dans les os est empêché par les acides inorganiques, les sels acides, les ions qui précipitent le calcium, autres que le phosphore, et par une ration riche en potassium et pauvre en sodium.

La chair de poisson paraît plus favorable à la rétention du phosphore et du magnésium et moins favorable à celle du calcium que la viande de mammifère. Chez les jeunes carnivores (lions et léopards), la viande sans os provoque des dystrophies osseuses (Röll, 1860) (1).

L'homme met en réserve plus de phosphore avec le pain de farine entière qu'avec le pain blanc. Le riz blanc ne contient pas autant de phosphore qu'il en faut pour l'être humain, mais le riz rouge, ou non poli, en contient plus qu'il n'en faut. Mais ici intervient alors le rôle des vitamines.

Chez le porc en croissance, le faible teneur en calcium des céréales et autres graines limite la rétention du phosphore, et celle-ci s'accroît si l'on ajoute à la ration du calcium. Avec le lait écrémé, il y a un minimum d'excrétion fécale de potassium, magnésium, soufre, chlore et phosphore, et un maximum de rétention de calcium, magnésium et

1. M.-F. RÖLL, « Die Knochenweiche (Rachitis) », *Lehrb. der Pathol. und Ther. der Haustiere*, 2^e édit., p. 85.

phosphore. Beaucoup d'aliments communs ne renferment pas le calcium et le phosphore nécessaires pour la production maxima des tissus contenant du phosphore.

Le squelette paraît posséder une importante fonction de réserve pour le calcium, le magnésium et le phosphore. Il peut être très affaibli par l'usage d'aliments pauvres en ces substances et fortifié par des aliments riches en ces principes.

Le régime modifie peu le rapport réciproque des constituants minéraux des os [Alway et Hadlock (1909)] (1). On peut produire un faible remplacement du phosphate de chaux par du phosphate de strontium; on peut provoquer quelque changement de proportion du calcium, du magnésium et du phosphore. Mais on peut faire varier presque à volonté la proportion totale des cendres des os par l'administration de phosphate de chaux ou l'usage d'aliments qui en contiennent (Burnett) (2). Cependant Weiske et Wildt (3), Hofmeister (1873), Zalesky n'ont pas constaté de rapport entre la composition des cendres des os et le régime alimentaire.

L'exercice musculaire, quand il est considérable, et produit une destruction de tissus, peut causer une augmentation de l'excrétion du phosphore, de l'acide urique et d'autres produits de désassimilation. C'est surtout après la fin du travail et pendant les jours suivants que se produit cet excès d'excrétion qui provient vraisemblablement en majeure partie des muscles.

Le travail cérébral, d'après Mairet, diminuerait un peu l'excrétion du phosphore et de l'azote total. Les recherches d'autres auteurs ne permettent pas de l'azotation nette, mais semblent montrer que l'activité intellectuelle n'augmente pas la désassimilation (4).

La soif et l'ingestion de grandes quantités d'eau, d'après Hawk (1905) (5), augmentent l'excrétion phosphorée.

Le maximum de l'excrétion phosphorée s'observe après le repas de

1. F.-J. ALWAY et W.-L. HADLOCK, « The relation of the breaking strength of hog bones to the composition of the ash », *Nebr. agron. experim. Station Rep.* for 1909, p. 31.

2. E.-A. BURNETT, « The effect of food on the strength, size and composition of the bones of hog », *Nebr. agron. experim. Station Rep.* for 1910, p. 178.

3. H. WEISKE et E. WILDT, « Untersuchungen über die Zusammensetzung der Knochen bei kalk- oder phosphorsäurearmer Nahrung », *Zeitschr. f. Biol.*, 1873, Bd 9, p. 541; — V. HOFMEISTER, « Ein Fütterungsversuch mit Lämmern », *Landwirtsch. Versuch. Stat.*, Bd 16, p. 126.

4. A. MAIRET, « De l'influence du travail intellectuel sur l'élimination de l'acide phosphorique par les urines », *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1884, t. 99, p. 243; — J. MAINZER « Experimentelle Studien über die Einwirkung geistiger Tätigkeit auf den Harnstoffwechsel », *Monatschr. f. Psych. u. Neurol.*, 1902, Bd 11, p. 81; — A. GILBERT et S. POSTERKAK, « La médication phosphorée, etc... », *L'Œuvre médico-chirurg.*, 1903, n° 36; — H. ARON et F. HOCSON, « Rice as food : investigations of the nitrogen and phosphorus metabolism on a diet, etc... », *Philippine Journ. of sc.*, 1911, vol. 6, p. 361.

5. P.-B. HAWK, « On the influence of copious water drinking », *Univ. Penn. med. Bull.*, mars 1905.

midi, le minimum au début de la matinée d'après Sherman et Hawk (1900) (1). Mais les habitudes de vie et les différences individuelles de l'alimentation peuvent influencer beaucoup cet horaire d'élimination. Ainsi J. Teissier a constaté un maximum d'élimination nocturne du phosphore dans les conditions physiologiques.

3. — Besoins phosphorés de l'organisme.

Les besoins de phosphore de l'organisme d'un homme adulte sont évalués par Ehrström entre 1^{gr},50 et 1^{gr},75, soit 3^{gr},40 à 4 grammes d'acide phosphorique. Cette quantité, dans des conditions spéciales, pourrait être réduite à 0^{gr},90 de phosphore, soit 2 grammes d'acide phosphorique.

Un nouveau-né, du poids moyen de 3^{kg},643, recevant comme nourriture 617 grammes de lait par jour (168^{gr},90 par kilogramme), retient 0^{gr},0275 de phosphates ou 0^{gr},063 d'acide phosphorique (Michel) (2). Nourri au lait de vache, il retient plus de phosphore et de calcium que nourri au sein, d'après Blauberger (3). Avec le lait de femme, un enfant de 2 à 5 mois fait une rétention satisfaisante de phosphore en prenant de 29 à 35 milligrammes par kilogramme et par jour (Keller) (4). De 8 à 9 mois, il retient 0^{gr},027 de phosphore (0^{gr},061 d'acide phosphorique), en ingérant 0^{gr},146 de phosphore (0^{gr},335 d'acide phosphorique) avec 144 centimètres cubes de lait (L. Netter) (5). A l'alimentation artificielle, un nourrisson de 4 à 6 mois retient de 0^{gr},006 à 0^{gr},023 de phosphore (0^{gr},015 à 0^{gr},053 d'acide phosphorique) pour une ingestion de 0^{gr},256 à 0^{gr},273 (E. Muller).

Pendant la vie intra-utérine, le fœtus retient des substances minérales, surtout dans les trois derniers mois (Hugounenq, 1899) (6). Sur 56 grammes de phosphore retenus par une femme enceinte, pendant

1. H.-C. SHERMAN et P.-B. HAWK, « On the elimination of nitrogen, sulphates and phosphates after ingestion of proteid food », *Americ. Journ. of Physiol.*, 1900, vol. 4, p. 25.

2. Ch. MICHEL, « Recherches sur la nutrition normale du nouveau-né », *L'Obsétrique*, 1896, p. 140.

3. M. BLAUBERGER, « Ueber die chemische Zusammensetzung einiger « Nährsalz » nebst kurzen Bemerkungen über die Bedeutung der Mineralstoffe für den Organismus », *Arch. f. Hyg.*, 1900, Bd 30, p. 95 ; « Weitere Untersuchungen über Kindernahrungsmittel, nebst kurzen Bemerkungen über die mikroskopische und bacteriologische Prüfung desselben », *Ibid.*, p. 125.

4. A. KELLER, « Phosphor und Stickstoff im Säuglingsorganismus », *Arch. f. Kinderheilk.*, 1900, Bd 29, p. 1.

5. L. NETTER, *Échanges nutritifs dans l'allaitement artificiel*, Thèse de Paris, 1900 ; — Ehrich MULLER, « Beitrag zum Kalkstoffwechsel des Säuglings », *Verhandl. der Gesell. f. Kinderheilk.*, 1902, p. 221.

6. L. HUGOUNENQ, « Rech. sur la statique des éléments minéraux et particulièrement du fer dans le fœtus humain », *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, 1899, t. 1, p. 703.

sa grossesse, 38 restent dans l'organisme maternel et 18 vont au fœtus, d'après Hoffström (1910) (1).

On serait tenté d'expliquer la croissance relativement lente du nouveau-né humain par la pauvreté relative du lait de femme en cendres et en phosphore ; mais la proportion élevée du phosphore organique de ce lait, sous forme de phosphatides et de nucléone, fait que la rétention phosphorée du nourrisson est proportionnellement plus forte avec le lait humain qu'avec le lait de vache. De plus, la dilution du lait de vache que nécessite, pour les premiers temps, la plus forte proportion de graisse et de caséine, réduit encore le phosphore et le calcium ingérés et surtout les lécithines et la nucléone ; aussi est-il assez indiqué d'ajouter d'une manière assez précoce du jaune d'œuf à l'alimentation des enfants élevés à l'allaitement artificiel. Le phosphore du lait de vache paraît mieux absorbé que le calcium. La stérilisation du lait paraît sans influence sur les échanges phosphorés. L'addition de petit-lait au lait de vache, au lieu d'eau, peut être avantageuse pour éviter l'insuffisance minérale ; mais les quantités excessives de petit-lait solidifié par évaporation qu'on ajoute ainsi peuvent déterminer l'œdème par excès de sels.

L'urine des enfants au sein ne contient que très peu de phosphore et le phosphore organique, s'il s'en trouve, est un signe pathologique. Dans les premiers jours qui suivent la naissance, le phosphore et l'acide urique de l'urine diminuent pendant que les leucocytes augmentent dans le sang.

Durant l'incubation de l'œuf de poule, l'acide glycérophosphorique du jaune donne seulement naissance à des phosphates inorganiques dans le poulet en voie de développement et n'est pas transformé en combinaisons avec les protéines.

Dans le jeûne, l'excrétion phosphorée persiste par suite de la désassimilation générale et ce phosphore provient de l'azote non purique, des nucléines, du squelette. La perte de phosphore osseux, quoique appréciable, ne forme qu'une petite partie de l'excrétion ; la lécithine du foie et des muscles et l'acide phosphocarnique du cerveau concourent à cette perte. C'est d'abord des composés non puriques que vient le phosphore perdu, puis le phosphore de cette source décroît ainsi que le phosphore total, jusqu'à l'ascension prémortelle, tandis que s'accroît la perte du phosphore des composés nucléaires et du squelette.

Chez les jeûneurs Cetti et Breithaupt, l'excrétion journalière d'acide phosphorique atteignait 2^{gr},20 à 2^{gr},40 (Munk) (2). Ainsi, dans le jeûne absolu, l'organisme élimine plus d'acide phosphorique qu'avec une

1. K.-A. HOFFSTRÖM, « Eine Stoffwechseluntersuchung während der Schwangerschaft », *Skand. Arch. f. Physiol.*, 1910, Bd 23, p. 326.

2. I. MUNK, « Ueber die Ausfuhr des Stickstoffs und der Aschebestandteile durch den Harn. », *Berlin klin. Wochenschr.*, 1887, p. 430.

alimentation presque privée de sels minéraux, parce que, dans ce dernier cas, ce sont surtout des albumines alimentaires pauvres en cendres qui sont brûlées, tandis que, dans le jeûne complet, ce sont les albumines de l'organisme qui libèrent de l'acide phosphorique.

Pendant l'inanition la perte du phosphore est réduite par les aliments protéiques plus que par les amylacés ou les graisses.

IV

ÉLIMINATION DU PHOSPHORE

L'élimination des phosphates minéraux se fait principalement par la voie rénale et la voie intestinale.

Relativement à leur proposition dans le sang l'*élimination rénale* des PHOSPHATES MINÉRAUX est parallèle à celle de l'urée et du bleu de méthylène, comme l'avaient déjà reconnu Albarran et Léon Bernard par l'étude des urines séparées dans les cas de lésions unilatérales, et comme l'ont confirmé les recherches d'Ambard et Chabanier sur les seuils d'élimination.

Frey (1911) ⁽¹⁾ observait que le passage des phosphates dans l'urine n'était pas une simple filtration, car, après une injection intra-veineuse de phosphate disodique, il trouvait dans les urines une concentration de phosphore 10 à 70 fois plus forte que dans le sérum sanguin.

Nous avons vu plus haut que, pour le maintien de la neutralité du sang, le phosphate s'élimine sous une forme acide par l'urine. Ces phosphates, en effet, donnent à l'urine l'acidité qui lui est habituelle dans certaines espèces animales et dans certaines conditions alimentaires dont nous réparerons plus loin.

Pour expliquer que, dans le rein, des phosphates acides se séparaient du sang alcalin, Maly (1876) ⁽²⁾ faisait remarquer que les constituants acides, dans les mélanges tels que ceux du sang, diffusent plus vite que les alcalins, ce qui tient à ce que l'hydrogène ionisé et les substances plus complexes renfermant de l'hydrogène sont plus mobiles que les substances basiques correspondantes. Liebermann (1893) ⁽³⁾, consta-

1 E. FREY, « Jodid, Nitrat, Sulfat, Phosphat werden durch Sekretion in den Harnkanälchen ausgeschieden », *Arch. f. die gesam. Physiol.*, 1911, Bd 139, p. 512.

2 M. MALY, « Ueber die Aenderung der Reaction (in der Lösung eines Salzgemisches) durch Diffusion und die dar durch mögliche Erklärung beim Vorgange der Sekretion von säurem Harn aus alkalischem Blute », *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.*, 1876, Bd 9, p. 164.

3 L. LIEBERMANN, « Studien über die chemischen Vorgänge bei der Harnsekretion », *Arch. f. die ges. Physiol.*, 1893, Bd 54, p. 585.

tant que les solutions alcalines devenaient acides en traversant un filtre de lécithalbumine, expliquait par là la formation d'urine acide par les cellules rénales séparant la base des urates alcalins.

Folin (1905) (1) montrait que les phosphates de l'urine claire et acide étaient tous monobasiques et que l'acidité de telles urines était ordinairement plus grande que celle de la totalité des phosphates, l'excès étant dû aux acides organiques libres.

Suivant Hammarsten (1911) (2), les sédiments contiennent des phosphates tricalcique et trimagnésien dans les urines alcalines, du phosphate dicalcique dans les urines neutres ou légèrement acides, du phosphate ammoniaco-magnésien dans les urines ammoniacales par fermentation ou dans les urines amphotères en présence d'une quantité suffisante de sels ammoniacaux.

Les phosphates de l'urine se répartissent, en moyenne, en 1/3 de phosphates alcalino-terreux (chaux et magnésie) et 2/3 de phosphates alcalins (soude et potasse). Ils dérivent des aliments et de tous les tissus plutôt que du squelette seul.

On peut dire que la majeure partie des phosphates entre et sort sans changement.

Le phosphore peut aussi éliminer à l'état ORGANIQUE par l'urine, sous forme d'acide glycérophosphorique et d'acide phosphocarnique, en proportion très variable et indépendante de l'alimentation. Ce phosphore organique augmente dans le jeûne (Keller), après l'anesthésie chloroformique, après une injection de morphine et dans divers états morbides. Sa proportion normale est évaluée à 0^{gr},003 à 0^{gr},108 par Ehrström, à 0^{gr},050 par Ertel. C'est ce qui forme le phosphore incomplètement oxydé de Lépine.

Dans les matières fécales, le phosphore est excrété sous forme de phosphates inorganiques et notamment de biphosphate de chaux, de nucléines, de lécithines. Beaucoup de ces composés, notamment les lécithines, ne proviennent pas des aliments. Les sources du **phosphore fécal** sont, d'ailleurs, multiples : résidus alimentaires, épithélium intestinal, sucs digestifs, excrétion par la muqueuse intestinale, produits bactériens.

L'élimination cutanée du phosphore se réduit à la desquamation (Taylor, 1911) (3) qui en enlève environ 0^{gr},003 par jour.

C'est donc par l'urine et les matières fécales que se fait presque exclusivement l'élimination du phosphore. En moyenne, on calcule que, chez l'homme normal, l'urine excrète quotidiennement 2^{gr},50 d'acide

1. FOLIN, « Laws governing the chemical composition of urine », *Americ. Journ. of Physiol.*, 1905, vol. 13, p. 66.

2. O. HAMMARSTEN, « A text-book of physiolog. chemistry, trad. angl. de la 7^e édit... 1911.

3. A.-E. TAYLOR, « On the cutaneous elimination of nitrogen, sulfur and phosphorus », *Journ. of biol. Chem.*, 1911, vol. 9, p. 21.

phosphorique et les matières fécales 1 gramme, soit en tout 3^{gr},50 d'acide phosphorique ou 1^{gr},50 de phosphore (Maillard) (1).

Mais la *proportion relative de l'excrétion rénale et de l'excrétion fécale* peut varier considérablement suivant diverses conditions, dont la plus importante est le régime alimentaire.

Chez les *carnivores*, le phosphore alimentaire s'élimine surtout par l'urine à l'état de phosphates alcalins et, parmi les phosphates alcalino-terreux, le phosphate magnésien l'emporte sur le phosphate de chaux ; le reste est éliminé par les matières fécales, combiné au calcium, au magnésium, au fer.

Chez les *herbivores*, dont le régime est riche en calcium, l'excrétion phosphorée se fait presque complètement par les matières fécales et l'urine ne renferme presque pas de phosphore.

Les carnivores mis au régime végétal excrètent une grande partie du phosphore par les matières fécales. Réciproquement les herbivores mis au régime du lait ou maintenus au jeûne, qui provoque une désassimilation azotée, excrètent par l'urine beaucoup de phosphore et de calcium. Le calcium ajouté à la nourriture des carnivores augmente l'excrétion phosphorée fécale ; l'injection sous-cutanée de phosphate de soude chez les herbivores est suivie de son élimination fécale. La lactation, qui fait éliminer du phosphore par la mamelle, diminue chez les carnivores l'excrétion du phosphore urinaire et, chez les herbivores, l'excrétion du phosphore fécal.

Chez l'*homme*, un régime où prédominent la viande et les céréales, qui donnent des cendres acides, fait éliminer la majeure partie du phosphore par l'urine. Avec une alimentation presque exclusivement carnée, J. Teissier a vu l'excrétion d'acide phosphorique monter jusqu'à 7^{gr},50 par jour. Un régime végétal ou l'ingestion de carbonate de chaux augmente l'excrétion fécale du phosphore sans supprimer pourtant toute élimination rénale. Chez le nourrisson, le régime lacté fait éliminer par l'urine les 3/4 du phosphore. Les sels alcalino-terreux dérivent dans les matières fécales le phosphore provenant de la désassimilation aussi bien que le phosphore alimentaire et, dans le jeûne, les matières fécales renferment beaucoup de phosphates de calcium et de magnésium.

L'ingestion d'acides, de sels acides et la formation d'acides dans l'organisme accroissent le calcium et le phosphore urinaire et augmentent la proportion des phosphates acides par rapport aux phosphates totaux. Les sels alcalino-terreux diminuent l'élimination phosphorée par l'urine, parce que, s'unissant au phosphore dans l'intestin, ils forment des sels peu solubles qui ne sont pas absorbés. Le carbonate de chaux

1. L.-C. MAILLARD, « Contrib. numérique à l'étude de l'excrétion urinaire de l'azote et du phosphore », *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, 1908, t. 10, pp. 985 et 1017; 1909, t. 11, p. 201.

donne lieu au remplacement des phosphates alcalins (surtout du phosphate monosodique) par des phosphates alcalino-terreux. Le phosphate de soude est rapidement éliminé par le rein et possède un pouvoir diurétique. Le chlorure de sodium a aussi tendance à augmenter l'excrétion urinaire du phosphore. Le phosphate de potasse augmente l'élimination rénale des sels de sodium. Le citrate de potasse chez l'homme abaisse le phosphate de calcium dans l'urine, à cause de l'insolubilité du phosphate de calcium dans le carbonate de potassium. Les phosphates de calcium sont excrétés d'autant mieux qu'ils sont plus acides. Le lactate de calcium, comme le carbonate, peut diminuer le phosphore urinaire.

Outre le régime alimentaire, les conditions qui déterminent l'excrétion du phosphore par la voie rénale ou la voie fécale sont d'abord la réaction du contenu digestif, qui dépend surtout de l'acide chlorhydrique de l'estomac et des carbonates ; en second lieu, la nature et le taux relatif des autres éléments minéraux, spécialement des bases, présents dans le tube digestif et qui agissent sur la solubilité des phosphates. Ces conditions exercent une influence sur l'absorption des phosphates. Ceux-ci une fois absorbés, tout ce qui agit sur la sécrétion des phosphates dans le tube digestif et sur leur réabsorption peut aussi influencer l'excrétion urinaire ou fécale. De plus, tout ce qui affecte la réaction du sang et le taux des autres sels, et par suite la forme et la solubilité des phosphates, modifie aussi leur excrétion, les plus rapidement solubles tendant à s'éliminer par l'urine.

CHAPITRE II

PATHOLOGIE

A l'état pathologique, le phosphore peut être retenu dans l'organisme ou éliminé en excès.

I

RÉTENTION PHOSPHORÉE

On observe dans les *maladies aiguës* une rétention de phosphates, assez comparable à celle de l'urée, qui se termine comme elle par une débâcle critique à la convalescence (1). La diminution de l'excrétion phosphorée a été attribuée à l'alimentation restreinte, aux besoins de phosphore nécessités par la croissance des globules blancs et le multiplication des micro-organismes pathogènes. Gouraud (2) attribuait la rétention phosphorée à l'incomplète oxydation du phosphore organique qui l'empêche de parvenir à l'état de phosphates faciles à éliminer, et la crise phosphaturique serait due à la reprise de l'autolyse physiologique. On peut, d'ailleurs, observer dans le cours de ces maladies un excès d'excrétion phosphorée résultant de la destruction des tissus.

L'élévation du phosphore urinaire porte à la fois sur le phosphore organique et inorganique ; dans le sérum, le phosphore organique est diminué. C'est surtout, d'après von Moraczewski (1897) (3), le phosphore des nucléines que les organes retiennent et le phosphate de chaux qu'ils perdent.

Pendant la convalescence, la réparation des pertes subies par l'organisme entraîne une rétention compensatrice de phosphore ; mais

1. CH. LAUBRY, *Étude et interprétation de quelques phénomènes critiques morbides. Rétention et crise*, Thèse de Paris, 1903.

2. X. GOURAUD, *Des échanges phosphorés dans l'organisme normal et pathologique. Des phosphaturies*, Thèse de Paris, 1903.

3. VON MORACZEWSKI, « Die Mineralbestandtheile der menschlichen Organe », *Zeitschr. f. physiolog. Chemie*, 1897, Bd 23, p. 483.

celle-ci est souvent masquée par un excès d'excrétion dû à la leucocytolyse et à des produits dérivés des microorganismes pathogènes.

Une autre cause de rétention phosphorée, commune aussi avec la rétention azotée, est l'*impermeabilité rénale* de la néphrite scléreuse. Fleischer (1) avait signalé en 1881 cette rétention et ce parallélisme. Denis et Minot (2) lui accordent une certaine valeur pronostique.

II

DÉSASSIMILATION PHOSPHORÉE

Les pertes de phosphore sont fréquentes dans les états pathologiques. Elles traduisent l'assimilation défectueuse du phosphore et sa désassimilation excessive.

Nous venons de voir qu'il peut s'en produire dans les *maladies aiguës*.

L'équilibre phospho-carbonaté du sang, qui règle sa neutralité, est surtout troublé dans l'intoxication acide ou *acidose*. Le coma diabétique, qui est en quelque sorte sa plus haute expression, s'accompagne, d'après von Noorden, d'une perte de phosphore, de calcium et de magnésium. Dans les entérites infantiles, d'après Freund (3), les savons calciques et les phosphates calciques augmentent dans les matières fécales.

Dans les néphrites avec acidose, les phosphates totaux du sang (125 milligr. 0/0 à l'état normal) peuvent être augmentés par défaut d'excrétion rénale ou diminués parce que, le rein ne formant plus d'ammoniaque, ce sont les phosphates qui assurent en grande partie la neutralisation des acides à excréter (4). Les phosphates inorganiques sont augmentés et s'élèvent à 28 milligrammes au lieu de 14, taux normal. Aussi le rapport des phosphatés totaux aux phosphates inorganiques, normalement de 9, s'abaisse-t-il à 4.

Dans l'*anémie salurnine*, von Moraczewski a constaté que le phosphore augmente dans l'urine et diminue dans le sang.

La *leucémie lymphatique*, d'après Symmers (5), donne lieu à une forte excrétion de phosphore organique.

1. R. FLEISCHER, « Klinische und pathologisch-chemische Beiträge zur Lehre von den Nierenkrankheiten », *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1881, Bd 79, p. 129.

2. W. DENIS et A.-S. MINOT, « A study of phosphate retention from the standpoint of blood analysis », *Arch. of intern. med.*, 15 juill. 1920, vol. 26, p. 99.

3. W. FREUND, « Zur Wirkung der Fettdarreicherung auf den Säuglingsstoffwechsel », *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1905, Bd 61, p. 36.

4. FETTER, *Arch. of int. med.*, 1923, vol. 31, p. 413.

5. D. SYMMERS, « A contrib. to the knowledge of the excretion of organic phos-

Dans l'*épilepsie*, le phosphore excrété augmente le jour de l'attaque.

Comme à l'état normal, les phosphates alcalins prédominent sur les phosphates terreux. Dans l'*hystérie*, après l'attaque, il y aurait, d'après Gilles de la Tourette et Cathelineau (1), diminution marquée des phosphates alcalins par rapport aux phosphates terreux ; mais on n'admet plus aujourd'hui la valeur diagnostique attribuée par ces auteurs à cette « inversion de la formule des phosphates urinaires ».

Dans le *cancer*, on admet qu'il y a souvent augmentation de l'azote et du phosphore excrétés, par suite de la destruction des tissus. Goodman a trouvé une nucléase dans le tissu cancéreux. Dans le cancer du foie, le tissu néoplasique est moins riche que le tissu normal voisin en phosphore organique, d'après Volter, et les matières inorganiques, y compris le phosphore, y sont plus abondantes, d'après A. Robin.

Dans la *tuberculose*, la question de la déminéralisation a fait l'objet de nombreuses discussions. Nous y reviendrons ultérieurement.

Dans une série d'états pathologiques affectant le squelette et que caractérisent la raréfaction des os et la diminution de la substance osseuse, telles que l'*ostéoporose*, le *rachilisme*, l'*ostéomalacie*, le phosphore se fixe en moins grande quantité dans le tissu osseux. Comme il s'agit surtout de phosphore à l'état de phosphate de chaux, nous étudierons cette question à propos du calcium.

Dans le rachitisme, l'*hypophosphalémie* saline constitue, d'après E. Lesné, un véritable stigmate humoral de la maladie ; le taux du phosphore organique est à peu près normal dans le sang, et celui du calcium est variable.

L'*hypophosphatémie* a été constatée aussi dans l'*ostéopsathyrose* héréditaire par P. Vallery-Radot et Arès et dans la période fébrile de la broncho-pneumonie par Gerstenberger, Burbans, Smith et Wetzel (2).

III

PHOSPHATURIE

La question de la *phosphaturie* a donné lieu à de nombreux travaux (3). On a désigné sous ce nom l'excès de l'excrétion phosphatée

phorus in the urine in certain pathological conditions », *Journ. of pathol. and bacteriol.*, 1904, vol. 10, p. 159 ; An additional note on the excretion of organic phosphorus in the urine », *Ibid.*, p. 427.

1. GILLES DE LA TOURETTE, *Tr. clin. et thérap. de l'hystérie*, 1891, t. I, p. 560 ; t. II, p. 77.

2. GERSTENBERGER, BURBANS, SMITH et WETZEL, *Amer. Journ. of dis. of children*, vol. 26, 1923.

3. Voir sur cette question les rapports présentés au II^e Congrès de l'Associat. internat. d'urologie, Londres, 24-28 juill. 1911.

par l'urine. Mais le mot n'a pas toujours correspondu à la chose, et bien souvent on a décrit comme des phosphaturies des états dans lesquels on avait jugé l'excrétion phosphaturique sur des apparences trompeuses.

Il y a lieu en effet de séparer des phosphaturies ce qu'on appelle maintenant la *phosphaturie apparente* ou mieux *calciurie*.

La *phosphaturie apparente* (Campani), *calciurie* (Minkowski, von Moraczewski), *alcalinurie* (Leo), *pseudo-phosphaturie* (Gouraud), est caractérisée par l'état des urines qui sont troubles et laiteuses : ce sont les urines lactescentes, « jumentesuses », qui ressemblent à celles des herbivores. Elles abandonnent par sédimentation un culot de mucus et de sels de chaux.

En général l'élimination de l'acide phosphorique dans de telles urines est au-dessous de la normale ; il y a donc hypophosphaturie. Toutefois il peut arriver que le taux de l'excrétion phosphorique soit au-dessus de la moyenne et dans un cas cité par J. Teissier, il montait à 0^{gr},048 par kilogramme (au lieu de 0^{gr},030), avec un rapport $\frac{P^2O^5}{urée} = \frac{1}{8}$ au lieu de $\frac{1}{10}$ et un taux de calcium de 0^{gr},312.

C'est la diminution de l'acidité urinaire, voire même l'alcalinité de l'urine qui détermine la précipitation des phosphates, le passage de l'acide phosphorique à l'état tribasique le rendant insoluble ; aussi suffit-il d'ajouter quelques gouttes d'acide pour rendre l'urine limpide, et souvent cette addition produit une effervescence due au dégagement de gaz carbonique aux dépens des carbonates calcaires. Si l'urine est seulement neutre ou faiblement acide, l'apparence laiteuse de l'urine ne se produit qu'en chauffant, et le précipité ainsi formé se différencie de l'albumine par sa dissolution immédiate si l'on ajoute une goutte d'acide acétique.

Au repos l'urine lactescente se recouvre d'une petite croûte irisée de gros cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien, avec leur aspect caractéristique de couvercle de cercueil. On y trouve aussi au microscope du phosphate de chaux amorphe ou cristallisé en très petites aiguilles, en lames ou en rosaces, et du phosphate de magnésie amorphe ou en grands prismes. Le précipité, d'ailleurs, ne contient pas tous les phosphates et il en existe encore en dissolution dans le filtrat.

La phosphaturie apparente peut être permanente quand elle est liée à un état inflammatoire des voies urinaires ; il y a dans ces cas sécrétion muqueuse de la vessie irritée par un calcul, peut-être par l'oxalurie ; parfois l'alcalinité de l'urine est due à la fermentation ammoniacale. C'est la phosphaturie septique de Klemperer par précipitation intravésicale de concrétions phosphatiques ou uro-phosphatiques. Il s'agit d'un processus local.

Il est à remarquer, d'ailleurs, comme l'a montré P. Bazy⁽¹⁾, que la

1. II^e Congrès de l'Associat. internat. d'urologie, Londres, juill. 1911.

phosphaturie apparente qui reconnaît une cause générale, ne semble pas prédisposer à la gravelle.

Le plus souvent la phosphaturie apparente n'est que transitoire et s'observe surtout pendant la période diurne, tandis que la phosphaturie vraie a son maximum nocturne, d'après J. Teissier (de Lyon), qui a beaucoup insisté sur ce rythme d'élimination des phosphates et sur la valeur diagnostique de son inversion.

L'aspect clinique le plus saisissant de la fausse phosphaturie s'observe chez des sujets jeunes, névropathes et déprimés, sous la forme de paroxysmes à début brusque. Le sujet se sent subitement faiblir, il a le vertige, parfois il est sur le point de tomber, ses jambes se dérobaient. Puis il émet une urine lactescente.

Suivant les conditions étiologiques, on a décrit des pseudo-phosphaturies *exogènes*, provoquées par une alimentation trop riche en substances alcalines ou alcalino-terreuses (légumes et fruits riches en carbonates alcalins, en lactates, malates, tartrates de potasse et soude, albuminates alcalins qui, par oxydation, deviennent des carbonates ou bicarbonates); — des pseudo-phosphaturies *gastrogènes*, par hypersécrétion chlorhydrique de l'estomac après un repas riche en albumine, ce qui diminue momentanément l'acidité urinaire, ou après les lavages d'estomac répétés, les vomissements incoercibles de la grossesse (Quincke); — des pseudo-phosphaturies *endogènes* attribuées hypothétiquement à des troubles de l'assimilation de la chaux, déterminant un excès d'élimination calcique par l'urine, en raison de troubles digestifs siégeant dans le gros intestin, et qui s'observent chez de jeunes névropathes (phosphaturie juvénile de Soetbeer et Sëndtner).

Souvent cette calciurie est associée à l'oxalurie et quelquefois à l'aluminurie orthostatique.

Pour remédier à la calciurie, on conseille d'acidifier l'urine au moyen d'un régime comportant la viande, les œufs, les fromages non faits, les céréales et excluant les aliments très riches en chaux (légumes verts, lait, fruits); au besoin on fera prendre avant le repas quelques gouttes d'acide chlorhydrique. L. Lescœur et Violle (1) conseillent l'acide benzoïque qui forme pour s'éliminer de l'acide hippurique. On donnera des boissons abondantes et spécialement, le matin à jeun, des eaux de lavage (Évian, Vittel, Contrexéville, Wildungen). L'urotropine, particulièrement en cas d'infection urinaire, agit comme antiseptique et acidifiant.

La *phosphaturie vraie* ou phosphaturie réelle est caractérisée par l'excès de l'excrétion phosphatée par l'urine.

Remarquons tout d'abord que l'excrétion des phosphates ne se fait pas seulement par l'urine et qu'il y a un balancement entre l'excrétion

1. L. LESCOEUR et P.-L. VIOLLE, « La phosphaturie bicalcique », *Presse médic.*, 15 avril 1925, p. 483.

rénale et l'excrétion intestinale, de sorte que l'excrétion urinaire ne saurait donner la mesure exacte de l'excrétion totale des phosphates. Remarquons encore que, pour cette même raison et parce que la majeure partie des phosphates urinaires provient de l'alimentation, le bilan des phosphates n'est pas facile à dresser.

Néanmoins, d'après J. Teissier (de Lyon), on peut considérer qu'il y a réellement phosphaturie lorsque l'analyse de l'urine permet de trouver réunies certaines données. Il estime que, sauf dans les cas de régime végétal exclusif, l'excrétion intestinale ne modifie pas beaucoup les résultats du dosage des phosphates dans l'urine. Lorsqu'on trouve une valeur d'anhydride phosphorique au-dessus de 0^{gr},050 par kilogramme du poids du corps (la valeur normale étant de 0^{gr},030 d'après Maurel), on peut affirmer que l'excrétion est exagérée. Il importe, en outre, de rechercher le rapport de l'acide phosphorique à l'urée, parce que les déperditions d'azote et de phosphore sont généralement parallèles : ce rapport $\frac{P^{2}O^{5}}{\text{urée}}$ dont la valeur est normalement de 8 à 11, monte alors à 14 ou 15 ; de sorte que le phosphore, au lieu de n'être environ que le $\frac{1}{10}$ de l'urée, atteint le $\frac{1}{7}$; si l'on rapporte l'acide phosphorique à l'azote total urinaire, on voit qu'au lieu de $\frac{1}{5,8}$ (Zuelzer), il devient $\frac{1}{4}$. Enfin on peut y ajouter le dosage du calcium : normalement le calcium représente $\frac{1}{12}$ de l'acide phosphorique éliminé. Cette valeur n'est pas dépassée dans la phosphaturie vraie, alors qu'elle peut atteindre $\frac{1}{7}$ et même $\frac{1}{4}$ dans la calciurie.

On décrit des phosphaturies vraies transitoires et permanentes.

Transitoire, la phosphaturie peut être due à des écarts de régime, à une alimentation carnée excessive, à l'ingestion de viande crue chez des dyspeptiques.

A cette catégorie de phosphaturies passagères appartiennent aussi celle qui suit l'attaque épileptique, celle qui apparaît à la suite d'un surmenage physique, celle qui suit la rétention des maladies infectieuses aiguës et qui constitue la crise phosphaturique de la convalescence. Cette phosphaturie critique précède d'ordinaire la crise chlorurique. J. Teissier cite le cas d'un pneumonique dont l'élimination phosphorique urinaire était réduite à 0^{gr},25 par jour et monta au début de la convalescence à 1^{gr},14. Nous avons, avec Laubry et Thomas (1), noté des décharges de 9^{gr},80 et 9^{gr},90 d'acide phosphorique à la fin de la fièvre typhoïde, 8^{gr},75 à la défervescence de la pneumonie, 4^{gr},50 à la défervescence du rhumatisme.

Les phosphaturies vraies *permanentes* ont été considérées comme une des variétés du diabète insipide et nommées *diabète phosphaturique*. Il s'agirait d'un trouble de désassimilation portant exclusivement sur le phosphore. A vrai dire les faits consignés dans la thèse de J. Teissier, en 1876, ne sont pas probants et manquent de la précision chimique nécessaire, comme l'a d'ailleurs reconnu depuis l'auteur de ce travail. La dénomination de diabète phosphaturique n'est pas des plus heureuses, car elle tend à rapprocher le processus de celui du diabète glycosurique, alors que le mécanisme invoqué est tout autre. Le diabète sucré est essentiellement dû au défaut d'utilisation du glucose ; la phosphaturie serait due à l'excès de désassimilation. Le glucose éliminé dans le diabète sucré vient des aliments (hydrocarbonés, puis dans les formes graves, graisses et protéiques) ; les phosphates, dans le diabète phosphaturique, viendraient des tissus.

On conçoit mal la persistance d'une désassimilation limitée aux composés phosphorés, aussi mal que celle d'une désassimilation limitée aux substances azotées. Celle-ci était considérée naguère comme une autre variété de diabète insipide et décrite sous le nom de diabète azoturique : or, on s'accorde à la considérer aujourd'hui comme inexistante et s'il y a des azoturies élevées et persistantes, c'est le résultat du régime : on les observe chez les gros mangeurs de viande.

En dehors de l'ingestion de phosphates abondants, la phosphaturie permanente sans azoturie ne se concevrait guère que par une désassimilation continue du tissu qui renferme presque exclusivement le phosphore à l'état de phosphates inorganiques, c'est-à-dire le tissu osseux. C'est donc dans les maladies décalcifiantes qu'elle devrait se rencontrer : A. Robin, dans l'ostéomalacie, a signalé la diminution des échanges phosphorés.

Quoi qu'il en soit, J. Teissier décrit dans le diabète phosphaturique un syndrome clinique consistant en soif exagérée, polyurie, phosphaturie, amaigrissement, troubles nerveux.

L'élimination d'acide phosphorique atteindrait 4 à 6 grammes par jour, et il y aurait parfois de légères crises calciuriques. L'excrétion d'azote serait diminuée.

Il lui assigne plusieurs sortes de causes : la dépression nerveuse par surmenage physique et intellectuel, chagrins prolongés ; la pré-tuberculose qui serait à l'origine de la majorité des cas, et le diabète sucré associé.

Dans la tuberculose, c'est à la période initiale que J. Teissier a observé la phosphaturie ; car à la période consomptive, c'est l'hypophos-

1. Ch. ACHARD, Ch. LAUBRY et L. THOMAS, « Contrib. à l'étude des phosphates urinaires dans quelques états aigus », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 9 mai 1902, p. 441 ; — Ch. ACHARD, *La phosphaturie dans les maladies aiguës, ses rapports avec l'excrétion des chlorures et de l'urée*, II^e Congrès de l'Associat. internat. d'urologie, Londres, 24-28 juill. 1911, p. 176.

phaturie qu'il a constatée. Tandis que dans ses premières recherches, il attribuait la phosphaturie tuberculeuse à la déminéralisation du poumon malade, il a reconnu depuis, avec Sarvonat, que le poumon tuberculeux renferme au contraire plus d'acide phosphorique et que, chez le cobaye tuberculeux, c'est presque exclusivement du squelette que dérive la déperdition de phosphore et de chaux (1). Cette mobilisation des réserves phosphatiques et calcaires de l'organisme est interprétée par Croftan comme une réaction défensive contre les poisons tuberculeux. Schmoll a constaté que la matière albuminoïde fondamentale de la substance caséuse est très pauvre en phosphore : elle n'en contient que 0^{sr},25 à 1 gramme 0/0, au lieu de 8 grammes dans le tissu normal, et c'est par la désintégration des nucléines qu'il explique les décharges phosphatiques de l'urine ; mais il ne s'agit plus alors de phosphaturie pure. Hogge estime aussi que l'élimination phosphorée est généralement parallèle à celle de l'azote dans les états consomptifs aigus, et que, dans les états consomptifs chroniques, l'organisme économisant ses combustions, on observe à la fois l'hypophosphaturie et l'hypoazoturie.

D'ailleurs, selon J. Teissier, la phosphaturie diabétique serait souvent associée à d'autres troubles nutritifs. Elle pourrait coïncider ou alterner avec la glycosurie dans le diabète sucré. Elle serait fréquemment accompagnée d'oxalurie, notamment chez les diabétiques à gros foie, chez les descendants de goutteux. Elle s'observerait encore chez des sujets affectés d'albuminuries dites fonctionnelles, albuminuries cycliques, orthostatiques, et dans ces cas J. Teissier invoque comme une cause commune une même dyscrasie constitutionnelle.

On voit que la conception de la phosphaturie vraie, permanente, ou diabète phosphaturique manque d'unité, que son explication reste très hypothétique et que les faits sur lesquels elle repose sont eux-mêmes assez peu précis.

On conçoit qu'on ne puisse guère déduire de ces données incertaines une thérapeutique vraiment efficace. Repos, toniques, hydrothérapie sont conseillés, sans doute, mais au titre de formules un peu vagues et qui s'adressent plutôt à la cause supposée de la phosphaturie qu'au trouble nutritif dont elle relèverait directement.

IV

THÉRAPEUTIQUE PHOSPHORÉE

Le phosphore entre dans de nombreuses préparations thérapeutiques. L'*huile phosphorée*, solution huileuse de phosphore blanc au millième,

1. La question de la déminéralisation dans la tuberculose sera envisagée dans un autre chapitre. (voir le *Calcium* p. 418)

préconisée dans le rachitisme, est dangereuse et peu maniable ($\frac{1}{10}$ de milligramme par année d'âge).

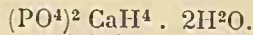
Le *phosphure de zinc* (8 à 40 milligrammes) est employé dans la dépression nerveuse et l'impuissance.

L'*acide phosphorique* officinal, solution à 50 0/0 d'acide orthophosphorique cristallisé (36,4 de P^2O^5 anhydre) a été préconisé dans les états neurasthéniques et qualifiés d'arthritiques (1 à 5 grammes par jour).

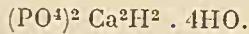
Le *phosphate de soude*, seul ou associé au phosphate de potasse, est quelquefois prescrit comme stimulant. Il est purgatif à forte dose.

Les *phosphates de chaux* sont beaucoup plus employés. Ce sont :

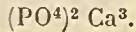
Le phosphate monocalcique ou biphosphate de chaux :



Le phosphate bicalcique ou phosphate neutre de chaux :



Le phosphate tricalcique ou phosphate basique de chaux :



Les deux premiers sont utilisés principalement comme recalçifiants, le second, bien qu'insoluble dans l'eau, étant transformé dans l'estomac en phosphate monocalcique. Le troisième, insoluble aussi, est employé comme poudre inerte et comme neutralisant. En outre il est conseillé pour la reminéralisation.

Les chlorhydrophosphate et lactophosphate de chaux, qui sont du phosphate bicalcique solubilisé par les acides chlorhydrique et lactique, peuvent être avec avantage substitués aux précédents.

Les *hypophosphites* de soude et de chaux ne paraissent pas supérieurs aux précédents et ne sont pas toujours longtemps tolérés.

Les *glycérophosphates* de soude, de chaux, de magnésie, de fer, sont très employés.

La *phyline*, la *lécilhine*, le *nucléinate de soude* sont des formes organiques de la médication phosphorée qui se rapprochent davantage des formes les plus assimilables du phosphore.

Le nucléinate de soude a été employé, en injections sous-cutanées, pour stimuler la phagocytose dans les états infectieux (0^{gr},10 à 1 gramme en solution à 1 0/0).

EFFETS DE LA LÉCITHINE CHEZ L'HOMME

Bilans d'azote et de phosphore (en grammes). GILBERT et POSTERNAK, 1903.

	AZOTE				ACIDE PHOSPHORIQUE			
	Ingestion	Urine	Fèces	Bilan	Ingestion	Urine	Fèces	Bilan
3 jours. Régime ordinaire.	17,96	15,717	2,173	+ 0,07	2,430	1,840	0,603	+ 0,013
— Régime ordinaire. + 15gr. lécithine.	18,04	16,730	2,187	— 0,88	2,745	2,139	0,576	+ 0,031

BICKEL, 1911.

	AZOTE	ACIDE PHOSPHORIQUE	
	Bilan	Ingré	Bilan
3 jours. Régime ordinaire et blanc d'œuf..	+ 3,000	7,880	+ 2,910
5 — Régime ordinaire et blanc d'œuf + lécithine.....	+ 2,654	8,400	+ 3,306
5 — Régime ordinaire et blanc d'œuf..	+ 2,682	7,880	+ 2,764

Bilans de phosphore, chaux et magnésie, BUCHMANN, 1904.

	BUCHMANN 1904 P ₂ O ₅		CaO		MgO		
	ingéré gr.	retenu 0/0	ingéré gr.	retenu 0/0	ingéré gr.	retenu 0/0	
I	10 jours sans lécithine....	6,13	8,56	5,72	21,88	0,43	5,34
	7 — avec jaune d'œuf.	7,06	21,83	3,30	7,26	0,30	15,08
	7 — jaune d'œuf et lécithine.....	7,04	6,32	3,28	2,94	0,30	15,07
II	5 — sans lécithine....	5,55	0	5,55	0	0,42	0
	5 — avec jaune d'œuf.	7,66	20,37	4,27	31,71	0,33	61,25
	5 — sans lécithine....	6,10	7,21	5,19	9,69	0,48	54,36
	4 — avec édestine....	4,35	0,69	2,72	7,74	0,44	43,27

EFFETS DE LA PHYTINE CHEZ L'HOMME
Bilans d'azote et de phosphore (en grammes). GILBERT et POSTERNAK, 1905.

	AZOTE				ACIDE PHOSPHORIQUE			
	digestion	Urine	Fèces	Bilan	digestion	Urine	Fèces	Bilan
Régime ordinaire...	22,73	19,01	1,69	+ 2,03	3,68	2,721	0,924	+ 0,039
Régime ordinaire + phytine : 0 ^{gr} ,6 P ² O ³ par jour	22,73	20,93	1,51	+ 0,29	4,28	2,960	1,262	+ 0,062

V

INTOXICATION PHOSPHORÉE

Le phosphore en nature peut provoquer dans l'organisme plusieurs sortes d'accidents toxiques.

ACCIDENTS LOCAUX. — Au contact des tissus, le phosphore exerce une action caustique et engendre des eschares. On a vu pendant la guerre ces accidents locaux se produire chez des sujets blessés par des obus incendiaires contenant du phosphore ; ils se manifestaient non seulement avec le phosphore blanc, mais aussi avec le phosphore rouge ou amorphe. Secondairement la présence de fragments de phosphore dans les tissus peut entraîner des accidents d'intoxication générale. Aussi est-il nécessaire de faire l'exérèse des tissus qui contiennent des parcelles phosphorées.

INTOXICATION AIGÜE. — L'empoisonnement par le phosphore a été très fréquent pendant la période du XIX^e siècle où les allumettes étaient préparées avec du phosphore blanc. Comme celles-ci, il a connu des phases de grandeur et de décadence rapides. Débutant en 1840, il a atteint son maximum en 1860 pour décroître graduellement depuis : la substitution du sesquisulfure de phosphore au phosphore blanc l'a fait presque disparaître en ce qui concerne les crimes et suicides. On a vu parfois des intoxications médicamenteuses par l'huile phosphorée ou le phosphure de zinc. Une intoxication professionnelle est produite par la préparation de l'acétylène au moyen du carbure de

calcium, qui contient du phosphore de calcium dégageant de l'hydrogène phosphoré.

La dose mortelle de phosphore est évaluée entre 0^{gr},20 et 0^{gr},50. Le phosphore absorbé forme des acides phosphoreux et phosphorique qui s'unissent à des bases organiques. Il s'élimine par le foie, le rein, le poumon, en communiquant à l'haleine une odeur alliécée.

Les troubles digestifs sont ordinairement les premiers en date : ils consistent en douleurs de brûlure dans l'œsophage et l'estomac, avec vomissements qui présentent dans l'obscurité la luminosité caractéristique. Puis surviennent les coliques et la diarrhée.

Les phénomènes les plus importants sont dus aux lésions du foie et ressemblent à l'ictère grave : ce sont l'ictère et les hémorragies. Le foie est gros, jaune et gras. Il y a aussi de la dégénérescence graisseuse des reins et du cœur.

Outre l'évacuation la plus prompte de l'estomac par lavage, le traitement consiste dans l'administration d'essence de térébenthine (4 gr.) comme antidote, qui empêche l'oxydation du phosphore et la formation d'acides. On doit éviter, tant dans les remèdes que dans les aliments, l'huile et les corps gras qui sont des solvants du phosphore.

INTOXICATION CHRONIQUE. — On observait autrefois dans les fabriques d'allumettes des accidents de *phosphorisme chronique*, consistant en anémie, troubles digestifs et surtout en *une nécrose phosphorée* des maxillaires qui donnait lieu à des séquestres. Un rôle important paraît devoir être attribué, dans la pathogène de cette nécrose, aux lésions locales de la bouche et des dents, ainsi qu'à diverses altérations de l'état général. On ne voit plus aujourd'hui ces accidents.

QUATRIÈME DIVISION

CALCIUM

CHAPITRE PREMIER

PHYSIOLOGIE

I

RÉPARTITION DU CALCIUM DANS L'ORGANISME

Le calcium existe dans l'organisme surtout à l'état de sels de chaux, principalement de carbonate et phosphate.

Il paraît se trouver sous trois formes chimiques :

La forme *inorganique* de sels de chaux ;

La forme *semi-organique* d'albuminates, dissociables par la dialyse et les acides faibles ;

La forme *organique* de lécithines et lécithalbumines.

Au regard de la physiologie, on peut le considérer à deux états : celui de précipité inactif dans le squelette (calcium précipité), et celui de calcium biologiquement actif dans les tissus et les humeurs (calcium mobile). Ce dernier est lui-même, dans les humeurs, sous deux états physiques : soluble (ultra-filtrable) et colloïdal (1).

Son rôle passif est de contribuer à la solidité du squelette ; son rôle actif d'agir dans la coagulation du sang et la régulation de l'excitabilité musculaire, notamment de stimuler la systole cardiaque. On rapporte ses aptitudes biologiques à sa propriété physico-chimique de stabiliser les colloïdes ou de les faire passer de l'état de sol à celui de gel.

La plus grande partie du calcium de l'organisme, soit de 97 à 98 0/0,

1. Le calcium ultra-filtrable, c'est-à-dire en solution vraie, représente environ 55 à 60 0/0 du calcium total du sang, d'après Léon BLUM et DELAVILLE.

se trouve dans le squelette, surtout dans le tissu osseux, puis dans le cartilage. Le tissu conjonctif, autre tissu de soutien, en renferme encore une certaine proportion. Les autres tissus en contiennent moins. C'est l'inverse pour le magnésium. De même, dans les cellules, le calcium est surtout dans le protoplasma et le magnésium dans le noyau. Toutefois dans le cerveau, qui fait exception, la substance grise, plus riche en noyaux, renferme plus de calcium que la substance blanche. Le tissu élastique en paraît dépourvu.

Le sang des herbivores en contient plus que celui des carnivores. Cependant, d'après Mazocco (1), les différences seraient loin d'être aussi grandes entre les divers mammifères :

Homme	7 ^{msr} ,15 0/0
Chien	7 ,57 —
Bœuf	6 ,43 —
Mouton	8 ,10 —
Cheval	7 ,71 —
Chat	7 ,15 —
Lapin	8 ,43 —
Cobaye	6 ,02 —
Cochon	7 ,12 —

Chez un adulte de 60 kilogrammes, les 7 kilogrammes du squelette renferment environ 1^{kg},400 de chaux. L'os frais contient 20 0/0 de chaux. Le calcium des tissus mous et des humeurs n'atteint guère que 15 grammes.

Taux de la chaux et de la magnésie chez le chien

p. 1.000 de parties fraîches (d'après ALOY) (2)

	CaO	MgO	$\frac{\text{CaO}}{\text{MgO}}$
	—	—	—
Os.....	21 ^{gr}	0 ^{sr} ,450	40 ^{sr} ,60
Rate.....	0 ,392	0 ,054	7 ,50
Cœur.....	0 ,357	0 ,440	0 ,81
Rein	0 ,238	0 ,126	1 ,80
Foie.....	0 ,175	0 ,048	3 ,60
Poils.....	0 ,185	0 ,019	8 ,20
Muscles	0 ,147	0 ,270	0 ,54
Aponévroses	0 ,130	0	4
Cerveau	0 ,028	0 ,084	0 ,33
Sérum sanguin.....	0 ,080	0 ,024	3 ,30
Globules du sang	traces	0 ,00005	très petit

1. P. MAZOCOCCO, « Le calcium sanguin chez diverses espèces ». Réun. biolog. de Buenos-Ayres, 4 août 1921, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1921, t. 85, p. 690.

2. F. ALOY, *Le calcium et le magnésium chez les êtres vivants*, Thèse de Toulouse, 1897.

Taux du calcium dans les tissus et humeurs de l'homme

p. 1.000 de parties fraîches

Os.....	128	à 235	(A. GAUTIER)
Aorte	1,070		(FRITSCH)
Tendons	0,643		—
Poumons	0,321		—
Rate.....	0,286		—
Cœur.....	0,250		—
Reins	0,214		—
Peau	0,200		—
Muscles.....	0,107		—
Plasma sanguin	0,130	à 0,650	(A. GAUTIER)
Sérum sanguin.....	0,100	à 0,120	(M.-P. WEIL et O. GUILLAUMIN).
	0,090	à 0,100	(HALVERSON et BERGUSSI)
	0,917		(MAZOCCO)
	0,086		(FRITSCH)
Foie.....	0,021	à 0,256	(A. GAUTIER)
Liquide céphalo-rachidien ..	0,067		(MESTREZAT)
Liquide d'hyarthrose.....	0,040	à 0,035	(O. GUILLAUMIN)
Cerveau	0,021		(FRITSCH)
	0,022		(A. GAUTIER)
	0,020	à 0,027	(O. GUILLAUMIN)
Hématies.....	0,012		(MAZOCCO)
	0,025	à 0,035	(RONA et TAKAHASHI)
Graisse.....	0,0035		(FRITSCH)

Le taux calcique du sang est d'environ 0^{gr},011 de chaux pour 100 centimètres cubes. Hertzfeld et Lubowski (1) n'ont trouvé comme écarts au-dessous et au-dessus de cette valeur que 0^{gr},0105 et 0^{gr},012 dans le sérum de sujets normaux avec le dosage par la méthode de Waard.

Dosage du calcium par la méthode de Waard.

Précipitation du Ca total à l'état d'oxalate de chaux; lavage; transformation en sulfate de chaux; dosage de l'acide oxalique mis en liberté à l'aide d'une solution centinormale de permanganate de potasse (décoloration), dont 1 centimètre cube équivaut à 0^{mgr},2 de Ca.

Un dispositif de Weiss facilite le dosage clinique: le lavage du précipité d'oxalate de chaux se fait dans un tube à centrifuger qu'on recouvre d'un tube renfermant la liqueur titrée; celle-ci est ajoutée goutte à goutte, et une graduation indique le taux du Ca en demi-milligrammes.

Le calcium se trouve dans le sang à trois états: ions Ca libres, sels (surtout bicarbonate) non dissociés, et Ca incorporé à l'albumine et non diffusible, ce dernier formant le quart du calcium total du sang. Le

1. E. HERTZFELD et H. LUBOWSKI, *Deutsche med. Wochenschr.*, 11 mai 1923, n° 19.

taux en ions Ca est maintenu remarquablement fixe par un mécanisme régulateur, d'après Hamburger et Brinkman.

Selon Guillaumin (1), les globules centrifugés à fond mais non lavés contiennent 20 à 27 milligrammes de calcium par litre; le plasma, 100 à 120 milligrammes.

Le calcium du plasma s'y trouve pour une petite partie à l'état de sels (phosphates, bicarbonates, lactates) et en majeure partie en combinaisons protéiques. Par la méthode de la dialyse, Meysenberg (2) a trouvé 60 à 70 0/0 du calcium du plasma en combinaisons non dialysables; mais cette proportion diminue si la dialyse se prolonge et c'est pourquoi sans doute le calcium indialysable du sérum était estimé par Rona et Takahashi (3) à 25 à 35 0/0.

En employant des méthodes électrométriques, Neuhausen et Marshall (4) ont trouvé que le calcium ionisé du plasma ne représente que 10 0/0.

Quant à la fraction organique, elle paraît formée d'albuminates et ces combinaisons sont assez faciles à rompre.

Aussi lui attribue-t-on le rôle d'une réserve de calcium facilement libérable et comparable à la réserve oxygénée de l'oxyhémoglobine, le calcium ionisé pouvant être comparé ainsi à l'oxygène dissous dans le plasma.

Il est vraisemblable que les albumines du plasma en tant que colloïdes maintiennent le calcium en pseudo-solution et l'empêchent de se précipiter à l'état de phosphate tricalcique sous l'action de la concentration de ce liquide en ions alcalins.

Léon Binet et Blanchetière (5) ont trouvé que le sang veineux contient plus de calcium que le sang artériel et ont constaté l'hypercalcémie dans l'asphyxie.

II

LE CALCIUM DES ALIMENTS

La chaux pénètre dans l'organisme avec les aliments et les boissons. Le lait en fournit une importante quantité; en outre, dans la nourri-

1. Mathieu-Pierre WEIL et Ch.-O. GUILLAUMIN, « Le calcium chez l'homme : son métabolisme normal et ses perversions », *Rev. de pathol. comparée*, 5 et 20 juillet 1923, pp. 440 et 1.

2. MEYSENBERG, *Journ. of biolog. Chem.*, août 1921, vol. 47, p. 529.

3. RONA et TAKAHASHI, *Biolog. Zeitschr.*, 1911, Bd 31, p. 336.

4. NEUHAUSEN et MARSHALL, *Journ. of biolog. Chem.*, vol. 53, p. 365.

5. Léon BINET et A. BLANCHETIÈRE, « Recherches sur la calcémie. L'influence de la traversée pulmonaire sur le calcium sanguin. L'hypercalcémie asphyxique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 18 juill. 1925, t. 93, p. 511.

ture mixte de l'adulte, la chaux est encore fournie par le jaune d'œuf, par les légumes, qui en apportent de 0^{gr},40 à 0^{gr},50 et les céréales qui en fournissent de 0^{gr},20 à 0^{gr},36. La viande n'en donne guère que de 0^{gr},05 à 0^{gr},10.

La chaux ingérée n'est, d'ailleurs, pas toute assimilée.

Taux de la chaux dans les aliments

p. 100 de substance sèche (d'après BUNGE).

Viande de bœuf	0 ^{gr} ,029
Cervelle	0 ,080
Sang de porc	0 ,033
Lait de vache.....	1 ,510
Lait de femme	0 ,243
Blanc d'œuf	0 ,130
Jaune d'œuf	0 ,380
Pain blanc.....	0 ,046
Froment	0 ,065
Seigle	0 ,062
Pommes de terre.....	0 ,100
Riz	0 ,103
Choux	0 ,717
Pois.....	0 ,137
Poires	0 ,095
Cerises	0 ,136
Fraises	0 ,873
Oranges	0 ,575
Figues.....	0 ,400
Prunes	0 ,166

Dans le tube digestif, la plupart des sels de calcium sont transformés par l'acide chlorhydrique du suc gastrique en chlorure de calcium. Dans l'intestin grêle, les sels calciques dissous se précipitent sous l'action des sucs alcalins, à l'état de carbonate et triphosphate de chaux ; mais il est néanmoins possible que le calcium puisse être en partie absorbé, parce que la solubilité des sels de chaux s'accroît fortement dans les suspensions colloïdales, d'après Pauli et Sarnec et parce que, dans la digestion des amylacés les sels insolubles de chaux se transforment, selon Vaudin, en maltosates solubles.

La ration calcique nécessaire, pour l'adulte, est évaluée de 0^{gr},20 à 0^{gr},50 de chaux par jour. Sherman (1) la trouve insuffisante et l'estime à 0^{gr},45 au moins. Pour d'autres auteurs, elle serait moins de 0^{gr},30 à 1 gramme de calcium. Chez l'enfant, dont les besoins sont relativement plus grands, elle atteindrait le même chiffre que chez l'adulte 0^{gr},20 à 0^{gr},30 par jour. Sherman fait remarquer que, dans certaines

1. H.-L. SHERMAN, *Journ. of biolog. Chem.*, oct. 1920, vol. 44, p. 21.

régions de l'Amérique du Nord où le lait est rare, la ration habituelle de l'alimentation est insuffisante en calcium. Le régime ordinaire de l'adulte apporte, sans lait, au moins 0^{sr},15 de calcium par jour : le régime lacté en apporte jusqu'à 7 et 8 grammes.

III

EXCRÉTION DU CALCIUM

L'excrétion de la chaux se fait surtout par les matières fécales et par les urines, dans les proportions moyennes de 59 0/0 pour les premières et 41 0/0 pour les secondes. Mais le régime exerce une influence très grande, sur le partage de l'élimination par cette double voie. Chez les herbivores, l'excrétion intestinale est relativement plus forte que chez les carnivores et, chez l'homme, l'alimentation végétale augmente aussi l'élimination fécale.

*Proportions comparées de chaux éliminées par l'urine et par les matières fécales
0/0 de chaux ingérée avec les aliments*

D'après BERTRAM :

	Urines	Matières fécales
Herbivores	4 à 5	94 à 110
Chien nourri de viande	27	73
Homme	18 à 43	60 à 82

D'après LOEPER et G. BÉCHAMP :

Homme, régime mixte.....	20	30 à 35
— régime lacté		40 à 45

Excrétion urinaire relative de chaux et de magnésie suivant les régimes

1° d'après BUNGE :

	CaO	MgO
Homme, alimentation riche en viande.....	0 ^{sr} ,328	0 ^{sr} ,294
— alimentation riche en pain.....	0 ,339	0 ,130

2° d'après ALCOX :

			Urino
Homme, régime très animalisé .	0 ^{sr} ,305	0 ^{sr} ,275	40 ^{sr} .
— régime mixte.....	0 ,270	0 ,150	27.

Avec une nourriture animale Herxheimer a trouvé dans l'urine humaine 7 0/0 du calcium ingéré, et avec le régime lacté de 6 à 29 0/0.

S'il se forme beaucoup de phosphate de chaux, qui traverse difficilement le rein, l'élimination est surtout intestinale. L'ingestion de graisse, qui rend plus difficile l'absorption, augmente aussi l'élimination fécale. Par contre, l'ingestion d'acides minéraux organiques accroît le calcium urinaire.

Le régime végétal apportant plus de bases par rapport aux acides que le régime carné, la formation des sels calciques insolubles (phosphates et carbonates) se fait abondamment dans l'intestin où ils demeurent sans presque s'absorber. Au contraire, le régime carné apportant plus d'acides, une grande partie du calcium forme des combinaisons solubles qui sont absorbées.

Rappelons que la phosphaturie apparente est surtout une calciurie, due à ce que du phosphate bicalcique insoluble est transformé en phosphate monocalcique dont l'élimination rénale est possible.

L'hyperacidité gastrique a aussi pour conséquence l'augmentation de la proportion du calcium urinaire et l'hypo-acidité sa diminution. C'est probablement en provoquant l'hyperchlorhydrie que le régime fortement salé augmente le calcium urinaire (G. von Wendt) (1).

D'une façon générale, plus il y a d'éléments acides dans l'organisme, plus il passe de calcium dans l'urine. Dans l'acidose, on voit cette excretion rénale monter jusqu'à 2 grammes, et le bicarbonate de soude la diminue, comme l'ont fait voir Naunyn, Gerhardt et Schlesinger, Magnus Lévy.

Les sels de calcium, introduits sous la peau ou dans les veines passent en grande partie dans l'intestin et plus dans le gros intestin que dans l'intestin grêle, comme l'ont montré E. et C. Voit, Tereg et Arnold, Forster.

Dans le jeûne, d'après Fr. Müller et Munk, l'excrétion intestinale du calcium diminue : de 377 et 446 à 69 milligrammes, de 70 et 202 à 32 milligrammes.

IV

BESOINS CALCIQUES DE L'ORGANISME

A. Gautier a calculé que, pendant dix-huit ans de croissance, pour constituer la masse de 3 kilogrammes que représentent les matières minérales de son squelette et de ses tissus mous, l'homme doit emmagasiner au moins 1.080 grammes de chaux, soit 0^{gr},15 par jour. Comme

1. G. VON WENDT, *Oppenheimer's Handb. der Bioch.*, 1911, Bd 4, p. 623.

il excrète quotidiennement environ 0^{gr},31 de chaux par l'urine et 0^{gr},44 par les matières fécales, soit au total 0^{gr},75, ses besoins journaliers de chaux sont de 0^{gr},75 + 0^{gr},15 = 0^{gr},90. Or la ration moyenne d'aliments en fournit seulement 0^{gr},765 ; de sorte que le supplément nécessaire de 0^{gr},135 doit être fourni par les boissons, et principalement par l'eau. Les expériences de Boussingault confirment ces calculs : un porc qui a fixé en quatre-vingt-treize jours 150 grammes de chaux n'en avait reçu de ses aliments que 98 grammes ; la différence venait de l'eau ingérée.

Ces données montrent la nécessité des eaux légèrement salines ou calcaires.

Les besoins de l'adulte sont de près de 0^{gr},20 à 0^{gr},50 de chaux par jour : c'est la ration d'entretien qui compense la perte. Chez le nourrisson, à cette ration d'entretien doit s'ajouter une ration d'accroissement, évaluée à 1 à 12 0/0 du poids acquis, soit au moins 0^{gr},12 par jour (1).

Pendant la grossesse, il faudrait, d'après les calculs de Bunge, pour couvrir les besoins calciques du développement fœtal, avec une ration maternelle exclusivement composée de viande ou de pain blanc, 800 à 900 grammes de viande sèche, soit 4 kilogrammes de viande fraîche, ou 500 grammes de pain sec, soit 1 kilogramme de pain frais.

Chez le nouveau-né, à terme, l'organisme renferme de 40 à 50 grammes de chaux ; Michel (2) a trouvé dans un fœtus de 3^{kg},335 une quantité totale de 46^{gr},565 de chaux.

Le squelette en contient moins que chez l'adulte :

Enfant de 14 jours	37,7 0/0	de cendres
Adulte	40,1	—

Le sang complet est également moins riche à cet âge (Martha Jones) (3) :

Enfant (4 à 12 jours).....	8 milligr.	0/0
Femme adulte	10	— —

Par contre le système nerveux en renfermerait davantage (Quest). C'est surtout pendant les derniers mois de la gestation que le fœtus s'enrichit en chaux, d'après les recherches de Michel, et la calcification se ferait plus rapidement que la minéralisation générale.

1. Chez le nouveau-né la consommation de la chaux est de 1^{gr},50 pendant les six premiers mois, de 1^{gr},10 à 1^{gr},20 jusqu'à 4 et 5 ans et de 0^{gr},90 à 1^{gr},10 au delà.

On a évalué l'utilisation du phosphate de chaux pour la croissance, entre 3 grammes et 3^{gr},80 par semaine, soit 0^{gr},27 de chaux et 0^{gr},10 de phosphore.

2. MICHEL, « Sur la composition chimique de l'embryon et du fœtus humain aux différentes périodes de la gestation », *C. R. de la Soc. de biol.*, 1899, p. 423.

3. Martha JONES, *Journ. of biolog. Chem.*, 1921, vol. 49, p. 187.

A la fin de la grossesse, d'après Michel, le fœtus prend à la mère 0^{gr},638 de chaux par jour. D'après Givens et Macy (1), à terme, il prend seulement 0^{gr},070.

L'origine de cette chaux est l'alimentation de la mère qui réclame 0^{gr},70 de chaux par jour suivant Sherman. Mais la mère puise aussi sur ses réserves calciques, comme le montrent plusieurs faits.

Bar, chez une chienne pleine, a établi le bilan calcique :

Ingestion de chaux pendant la gestation.....	5 gr.
Élimination — — — — —	1 —
Chaux des cendres de la portée.....	10 —

Il y a eu, par conséquent, 6 grammes de chaux sur 10 pris sur les réserves maternelles pour les besoins du fœtus.

Dans le sang maternel, pendant la grossesse, le taux de la chaux s'élève, comme l'ont constaté Bar et Daunay et Lamers (2).

La mobilisation de la chaux des réserves chez la femme enceinte est montrée d'abord par l'augmentation fréquente de la chaux urinaire, par la fréquence de la carie dentaire ; puis par la production du tissu osseux, qui se manifeste quelquefois par l'activité du squelette, notamment du bassin chez les femmes jeunes, plus exceptionnellement par la formation d'ostéophytes dans la dure-mère à la face interne du crâne (3), ou par la calcification de la caduque placentaire (Lee).

Nous avons vu que, d'après les calculs de A. Gautier, les besoins de l'organisme en chaux seraient de 0^{gr},90 par jour. Oberndorfer les évalue à 1^{gr},50.

Dans l'œuf de poule, la coquille représente une réserve calcique qui fournit une grande partie du calcium nécessaire au développement du jeune poulet. Le fait avait été vu par Prout dès 1822, mais n'a été bien interprété que récemment par Delezenne et Fourneau (4) (fig. 53). Un œuf de 60 grammes contient, frais pondu, en moyenne, 0^{gr},0354 de chaux et à l'éclosion 0^{gr},2000. Le pourcentage de la chaux dans l'œuf frais est donc de 0,0624 et dans le poussin à l'éclosion 0^{gr},3400 ; de sorte que pendant l'incubation, le contenu de l'œuf a gagné 5000/0 de chaux, et c'est surtout à partir du seizième jour, c'est-à-dire pendant les cinq derniers jours qui précèdent l'éclosion, que ce gain se réalise. Dans l'œuf non fécondé le poids de la chaux ne change pas. L'augmentation de la chaux dans le contenu de l'œuf fécondé est indépendante du phosphore, qui n'augmente pas. Delezenne et Fourneau estiment qu'il y a,

1. GIVENS et MACY, *Journ. of biol. Chem.*, févr. 1922.

2. A.-J.-M. LAMERS, *Zeitschr. f. Geburtsh.*, 1912, Bd 71, p. 392.

3. DREYFUSS, *Arch. f. Gynak.*, oct. 1921, p. 126.

4. C. DELEZENNE et E. FOURNEAU, « Sur la part que prend la chaux de la coquille de l'œuf de poule à la formation du squelette du poussin pendant l'incubation », *Ann. de l'Inst. Pasteur.*, sept. 1918, p. 413.

pendant l'incubation, libération d'une substance qui dissout la chaux de la coquille, et ils font remarquer que le liquide amniotique, au moment où la dissolution de la chaux devient très forte, arrive presque au contact de la coquille, au travers de la membrane coquillière.

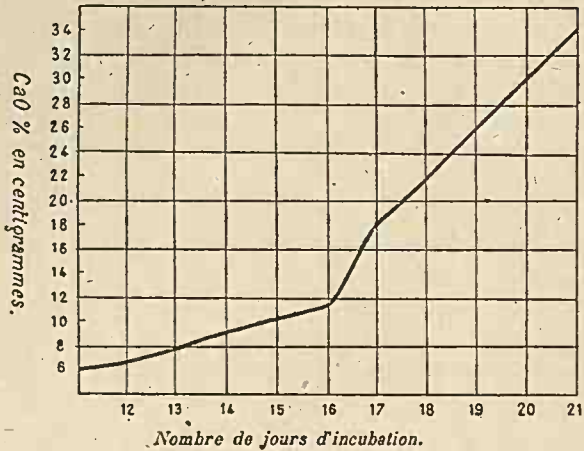


FIG. 53. — Graphique représentant l'augmentation progressive de la chaux dans l'œuf de poule au cours de l'incubation (d'après DELEZENNE et FOURNEAU).

V

ASSIMILATION DU CALCIUM

L'assimilation de la chaux, d'après les expériences de Chossat (1842), se fait le mieux lorsque cette substance est introduite sous forme organique avec le lait, les graines, les légumes secs. Elle est néanmoins possible avec les sels inorganiques, phosphate et sulfate. Mais l'assimilation est incomplète aussi avec les sels à acide organique : lactate, malate, glycérophosphate.

L'introduction du calcium par injection sous-cutanée ou intraveineuse a montré à Rey (1) que l'organisme du chien, trois et quatre jours plus tard, en garde encore 50 0/0 et que ce calcium ne se trouve ni dans le foie, ni dans la rate, ni dans le rein, ni dans l'intestin, mais qu'il y en a 2 fois plus dans le sang qu'à l'état normal. La chaux reste dans les os à l'état de carbonate sans que le phosphore change, de sorte que les rapports du phosphore et du calcium seraient modifiés. Herxheimer, ayant pris beaucoup de carbonate de chaux, a retenu en huit jours 16 grammes de chaux sans phosphore correspondant. Ces faits montrent

1. REY, « Ueber die Ausscheidung und Resorption des Kalkes », *Arch. f. experim. Pathol. und Pharmak.*, 1894.

que les calculs relatifs à la proportion des pertes de phosphore et de calcium manquent de rigueur.

Le squelette forme une réserve calcique dans laquelle l'organisme peut puiser quand l'ingestion de chaux devient insuffisante. Chez les pigeons nourris de grains de blé, riches en magnésie, mais pauvres en chaux, et abreuvés d'eau distillée, Chossat a constaté que les os devenaient fragiles. Le jeûne diminue la masse du squelette et l'ingestion de graisse l'augmente. Un chien privé de minéraux alimentaires, perdant 38^{gr},80 d'acide phosphorique, en perd les $\frac{2}{3}$ de provenance osseuse et perd en même temps de la chaux. Dans l'expérience de Renvall, l'homme perdant en trente-deux jours 91^{gr},80 d'azote perd 21^{gr},50 d'acide phosphorique, dont 9 sont attribués au squelette.

Des lapins, soumis par Patterson (1) à une alimentation sans sels de calcium, ont donné dans les cendres totales de leur sang le même taux de calcium que des lapins normaux : il en résulte que leur organisme a dû puiser cette chaux dans ses réserves.

Après le calcium du squelette c'est celui du cerveau qui diminue en cas d'apport insuffisant.

Un régime fortement calcique accroît la fixation du calcium dans le squelette et augmente la densité des os qui, dans les expériences de Loeper et Boveri, a passé de 1.410 à 2.570. Mais chez les femelles gravides, cette accumulation dans le squelette ne se produit pas et la densité des os n'augmente pas, tout l'excès de calcium étant dérivé dans le fœtus pour les besoins de son développement.

Dans les expériences de Hunt (2) le phosphate tricalcique, qui souvent ne se fixe pas dans l'organisme, s'est fixé en quantité appréciable, chez des chèvres en lactation, lorsqu'il était préalablement précipité sous une forme très ténue dans de l'empois d'amidon. Hart (3) attribue à l'état colloïdal des composés calciques dans les herbes fraîches, plutôt qu'à la présence de vitamines, la meilleure fixation de calcium obtenue avec elles qu'avec les herbes séchées.

L'état du système nerveux végétatif paraît jouer un rôle dans l'assimilation du calcium, selon Schiff et Peiper (4). Billigheimer (5), trouvant que la calcémie est diminuée par l'injection d'adrénaline, estime même que cet abaissement pourrait mesurer la sensibilité du système sympathique. Par contre, l'injection de pilocarpine augmente la calcémie. L'antagonisme, dont nous parlerons plus loin, entre le calcium et le potassium, se réduirait, d'après Gottschalk et Adler (6), à un antago-

1. S.-W. PATTERSON, *Journ. of biolog. chem.*, vol. III, p. 38.

2. HUNT, WINTER et MILLER, *Journ. of biolog. Chem.*, avril 1923, vol. 55, p. 739.

3. HART, *Journ. of biolog. Chem.*, 1921, vol. 48, p. 33.

4. E. SCHIFF et A. PEIPER, *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1920, Bd 93, p. 160.

5. BILLIGHEIMER, *Klin. Wochenschr.*, 4 févr. 1922, p. 256.

6. GOTTSCHALK et ADLER, *Mediz. klin.*, 1921, nos 39-40.

nisme vago-sympathique : l'action du sympathique élève la calcémie, celle du parasympathique l'abaisse. Toutefois, de nombreux auteurs estiment que le calcium agit à la fois, comme amphotrope, sur les deux systèmes (1).

Les recherches faites sur le rachitisme expérimental, dont nous parlerons plus loin, ont démontré le rôle important de la lumière, et particulièrement des *rayons ultra-violet*s, dans la fixation du calcium. Mais on ignore le mécanisme de cette action calcifiante et, parmi les hypothèses émises, l'on s'est demandé si c'est une action sur les glandes endocrines ou sur les terminaisons nerveuses du système sympathique.

Une part importante est attribuée aux *glandes endocrines* dans la fixation du calcium.

Les *parathyroïdes* jouent certainement un rôle, car leur extirpation décalcifie les parties calcifiées (os, dents) (2) et Mac Callum a même comparé leur action sur l'assimilation du calcium à celle des flots de Langerhans sur l'assimilation du glucose, qualifiant de diabète calcaire les accidents de la parathyroïdectomie. C'est surtout, à vrai dire, chez les jeunes animaux que s'exercerait cette action.

Collip (3) a préparé, par précipitation au moyen de l'acide chlorhydrique, un extrait parathyroïdien qui produit l'hypercalcémie allant jusqu'à plus de 15 milligrammes de chaux pour 100 centimètres cubes de sérum, au lieu de 11, chiffre normal, et qui déclenche le syndrome hypercalcémique : somnolence, vomissements, diarrhée, atonie musculaire, collapsus, augmentation de la viscosité du sang. En outre, il détermine une élévation plus tardive du phosphore et de l'azote uréique et non uréique, avec une diminution des corps halogénés du sang défibriné. Chez l'homme œdémateux, il active la diurèse.

Erdheim a signalé des hyperplasies adénomateuses des parathyroïdes dans les états de décalcification et Marine a pu chez le chien les provoquer par un régime pauvre en calcium et les faire rétrocéder par la recalcification alimentaire.

Le *thymus*, d'après Basch, Matti, Klose (4) et Vogt, jouirait d'une influence analogue. Dans les expériences de Soli, des poules privées de thymus ont pondu des œufs sans coquille ou à coquille très molle.

L'extirpation du thymus chez les animaux jeunes entraîne un déve-

1. D. DANIELOPOLU, RADOVICI et CARNIOL, *Rev. neurolog.*, 1923, p. 233; — D. DANIELOPOLU et A. CARNIOL, *Soc. roumaine de biol.*, juin 1922. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1922, t. 87, p. 721.

2. ARTHUS et SCHAFERMAN, *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, mars 1910; — A. FROUIN, *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1909; — HARVIER, Thèse de Paris, 1909; — L. MOREL, *Les parathyroïdes*, Thèse de Paris, 1912.

3. J.-B. COLLIP, « The extract of parathyroid hormone which prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium », *Journ. of biolog. Chem.*, mars 1925, vol. 63, p. 395; — J.-B. COLLIP, E.-P. CLARK et J.-W. SCOTT, « The effect of parathyroid hormone on normal animals », *Ibid.*, p. 459.

4. KLOSE, *Sem. médic.*, 13 avril 1910, p. 171.

loppement incomplet du squelette, une augmentation de la zone ostéode non calcifiée, un défaut d'accroissement en longueur, enfin un état cachectique.

Lés recherches sur l'action du *corps thyroïde* ont donné des résultats contradictoires. Pour la plupart des auteurs il contribuerait à la calcification : dans le myxœdème le squelette est mal développé et la calcification imparfaite ; l'extrait thyroïdien active la consolidation des fractures. D'après Claude et Rouillard, les petits des lapins thyroïdectomisés ont des altérations osseuses comparables au rachitisme. Toutefois, suivant Marie Parhon (1), l'ingestion d'extrait thyroïdien produit une décalcification.

L'insuffisance des *glandes génitales* (2) diminuerait la calcémie chez les animaux castrés, chez les femmes privées d'ovaire ou parvenues à la ménopause, et cette diminution de la calcémie serait due à la rétention du calcium dans les tissus. Toutefois Reach n'a pas trouvé que le calcium eût augmenté chez les souris castrées.

Les résultats thérapeutiques obtenus avec l'adrénaline permettent de penser que les *surrénales* jouent peut-être un rôle dans la fixation du calcium (3).

VI

RÉGULATION DU CALCIUM

A l'état normal le taux de la calcémie est remarquablement fixe, grâce à un mécanisme régulateur qui maintient constant le rapport entre les ions calcium, bicarbonate et acide (4) :

$$\frac{\text{Ions Ca} \times \text{Ions CO}_3}{\text{Ions H}} = K.$$

Un régime fortement calcique n'augmente pas la calcémie (5), et Denis et Minot ne sont pas non plus parvenus à l'élever en faisant ingé-

1. M. PARHON, « L'influence de la thyroïde sur le métabolisme du calcium », Réun. biol. de Bucarest, 13 mars 1912, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 72, p. 620.

2. L. ADLER, *Arch. f. Gynäk.*, 1921, Bd 95, p. 350 ; — Th. MALAMUD et P. MAZOCO, Soc. de biol. de Buenos-Ayres, oct. 1922, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1922, t. 87, p. 396.

3. L'injection intra-veineuse d'adrénaline chez le chien provoque une hypocalcémie transitoire (Léon BINET et M. VAGLIANO, « Recherches expérimentales sur la fixation du calcium », *Congr. britann. d'hygiène sociale*, Bordeaux, juin 1924).

4. J. HAMBURGER et R. BRINKMAN, *Biochem. Zeitschr.*, 1918, p. 88 ; — R. BRINKMAN, *Ibid.*, 1919, p. 95.

5. G.-W. CLARK, *Journ. of biol. Chem.*, août 1920, vol. 43, p. 89 ; — DENIS et MINOT, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak.*, déc. 1922, Bd 95.

rer dix jours de suite 6 grammes de lactate de calcium. C'est seulement avec la dose de 10 grammes par jour de chlorure de calcium que Starkenstein (1) a pu produire une augmentation. En injection intraveineuse l'hypophosphite de chaux, déjà au bout de dix minutes, cesse de produire l'augmentation des ions Ca du sang; avec le chlorure, le formiate, le propionate, le lactate, l'augmentation n'est plus décelable au bout d'une demi-heure; toutefois, si l'on injecte en même temps de la gomme arabique, ce temps est prolongé de 25 0/0.

La sécrétion rénale contribue pour une grande part à cette régulation. Mais on n'a pas déterminé le seuil d'excrétion du calcium.

D'autre part, en cas de tendance à la diminution de la calcémie, l'organisme puise dans ses réserves: en première ligne dans le squelette, qui supporte seul pendant très longtemps ce prélèvement; puis dans le cerveau (H. Aron), enfin, beaucoup plus tard dans les muscles et autres tissus. Aussi les altérations du squelette sont-elles très importantes dans les états de décalcification. Toutefois, chez l'adulte, il faut que les os aient perdu environ le tiers de leur calcium, soit environ 500 grammes, pour que des troubles apparents se manifestent et que le volume des os se modifie (2).

VII

RÔLE DU CALCIUM DANS L'ORGANISME

Le rôle du calcium dans l'organisme est, pour une grande part, simplement *passif*. Les sels de chaux ont une fonction plastique: en entrant dans la composition des os, ils leur donnent leur solidité; c'est à eux que le tissu osseux doit sa densité, supérieure à celle de tous les autres. Cette densité acquiert son maximum à l'âge adulte et diminue dans la vieillesse. Ce sont les sels de chaux, déposés dans le squelette, qui forment la majeure partie du poids du corps.

C'est au calcium que les os doivent leur opacité aux rayons de Röntgen.

Le rôle *actif* du calcium paraît lié aussi à sa propriété physico-chimique de stabiliser les colloïdes. Il intervient dans la nutrition cellulaire, dans l'activité des ferments, dans l'excitabilité nerveuse, dans la contractilité musculaire, dans l'équilibre des humeurs.

En dehors de la chaux fixée dans les tissus, à l'état de composés précipités ou dissous, il y a encore dans les humeurs de la chaux mobile, circulante, grâce à laquelle se font les échanges calciques.

1. E. STARKENSTEIN, *Therap. Halbmonatsh.*, 15 sept. et 1^{er} oct. 1921.

2. E. SIEBURG et A. KESSLER, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak.*, déc. 1922, Bd 95.

CHAPITRE II

PATHOLOGIE

A l'état pathologique on observe des variations dans l'équilibre calcique des tissus et des humeurs, tant pour la chaux fixe que pour la chaux mobile. On peut voir se produire des précipitations anormales de chaux sous forme de tissu osseux néoformé ou d'infiltrations calcaires, des décalcifications des tissus, des troubles dans la répartition de la chaux fixe et de la chaux mobile.

1

DYSTROPHIES OSSEUSES

Le processus de l'*ossification*, suivant beaucoup d'auteurs, se fait grâce aux ostéoblastes dérivés des lymphocytes par l'intermédiaire des fibroblastes, qui sécrètent l'ossein et jouent un rôle actif. Toutefois, quelques histologistes, et récemment Leriche et Policard, estiment que la formation de la substance osseuse est surtout un phénomène humoral consistant en une formation physico-chimique de composés calcaires, à la faveur d'une surcharge locale du liquide interstitiel en calcium, dans une substance fondamentale à l'état gélatineux. L'ostéoblaste ne serait qu'une cellule conjonctive réagissant secondairement à cette transformation de la substance fondamentale. Ils expliquent la formation de cartilage et d'os dans les ostéo-chondro-sarcomes par une modification humorale du même genre, survenue dans des sarcomes ordinaires.

Le processus de l'ossification du cartilage se fait suivant un rythme constant : multiplication des cellules cartilagineuses et dégénérescence de ces éléments à un certain niveau de la série axiale résultant de cette prolifération ; calcification de la substance fondamentale ; puis envahissement par les vaisseaux et le tissu conjonctif des cavités résultant de cette dégénérescence et de l'attaque de la substance fondamentale.

par les cellules (activité chondrolytique de Renaut), avec dépôt de lamelles de substance osseuse sur les parois de ces cavités.

Il semble, suivant Leriche et Policard (1), que dans le cartilage, où les échanges nutritifs se font par diffusion et loin des vaisseaux, l'activité des cellules, qui n'est pas chondrogène, mais chondrolytique, ne puisse s'exercer avec intensité sur la substance fondamentale, mais que, au voisinage de la ligne d'attaque des capillaires, où les échanges sont plus faciles, ces cellules produisent une chondrolyse en même temps qu'elles se multiplient. On voit, en effet, dans les cultures *in vitro* de cartilage, les cellules résorber la substance fondamentale en se multipliant et le tissu cartilagineux redevenir du tissu conjonctif.

La formation de la substance osseuse consiste en l'imprégnation calcaire d'une charpente albuminoïde formée de tissu ostéoïde. Les protéines de ce tissu fixent le calcium en solution dans le sang et le transforment en précipité insoluble de carbonate de chaux et de phosphate tricalcique. Cette fixation et cette précipitation ne sont possibles que si le milieu a une certaine alcalinité. Si le sang est trop acide, il se forme des bicarbonates et phosphates de chaux solubles.

C'est la base de la théorie exposée par Léon Blum, Delaville et Van Caulaert (2), qui rajeunit, en l'accommodant aux données nouvelles sur l'équilibre acido-basique, la vieille théorie de la décalcification par dyscrasie acide.

Il y aurait donc toujours acidité humorale, locale ou générale, dans les processus de décalcification osseuse, qu'il s'agisse d'une décalcification de l'os préexistant ou d'une insuffisance calcaire de l'os en voie de formation. Selon ces auteurs, un indice de cette acidité humorale serait la diminution du calcium colloïdal, non dissous dans le plasma, c'est-à-dire du calcium non ultra-filtrable, ce qui ne veut pas dire, d'ailleurs, que ce soit seulement le calcium colloïdal qui puisse servir à la calcification de l'os.

A. — Troubles de la croissance.

La croissance du squelette nécessite la formation de tissu osseux suivant un mode régulier. Elle peut être entravée par des causes générales ou locales.

L'arrêt général de la croissance détermine le **nanisme**. Le squelette est alors réduit, mais il n'est pas rare d'observer en même temps des

1. R. LERICHE et A. POLICARD, « Considérations générales sur les ostéosarcomes », *Presse médic.*, 3 déc. 1924, p. 957; « Suggestions sur le problème de la croissance squelettique fournies par l'examen d'une exostose ostéogénique », *Presse médic.*, 31 oct. 1923, p. 905.

2. LÉON BLUM, M. DELAVILLE et VAN CAULAERT, « Sur la pathogénie du rachitisme. Rapports entre les phénomènes d'ossification et de décalcification et l'état physico-chimique du sang », *Presse médic.*, 17 juin 1925, p. 801.

altérations osseuses qui sont dues à un trouble de la calcification.

L'achondroplasie, décrite par Parrot, se traduit par le raccourcissement des membres, l'élargissement des épiphyses, la prédominance de la micromélie à la racine des membres, la déformation angulaire des

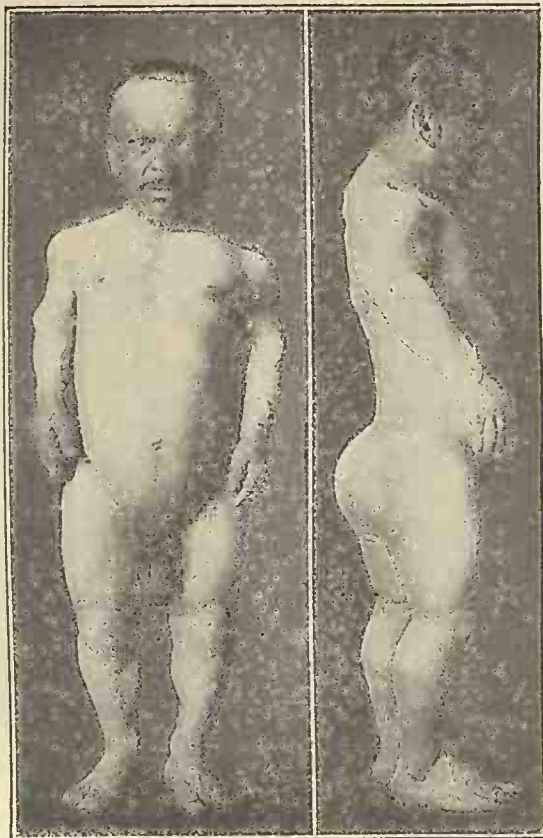


FIG. 54. — Achondroplasie. Homme de 41 ans; taille 1^m,13; épiphyses soudées. Pierre Marie a publié, en 1900, l'observation de ce malade qui avait alors 18 ans, mesurait 1^m,07 et n'avait pas les épiphyses soudées. Intelligence enfantine.

os longs, l'aspect trapu des mains « en trident ». Anatomiquement la lésion consiste en une sclérose de la zone d'ossification enchondrale.

C'est à l'achondroplasie qu'on rapporte souvent les cas décrits sous le nom de rachitisme fœtal. La maladie a un caractère familial.

La dysostose cléido-cranienne de P. Marie et Sainton, également familiale, consiste en un aplatissement des clavicules et un retard de l'ossification des fontanelles avec exagération du diamètre transversal du crâne.

La dysplasie périostale de Porak et Durante (*osteogenesis imperfecta* de Stilling) est un vice de l'ossification périostique avec intégrité de l'ossification enchondrale. Elle donne lieu à la micromélie, à des déviations diaphysaires, à des fractures fréquentes, à une ossification lente et incomplète du crâne.

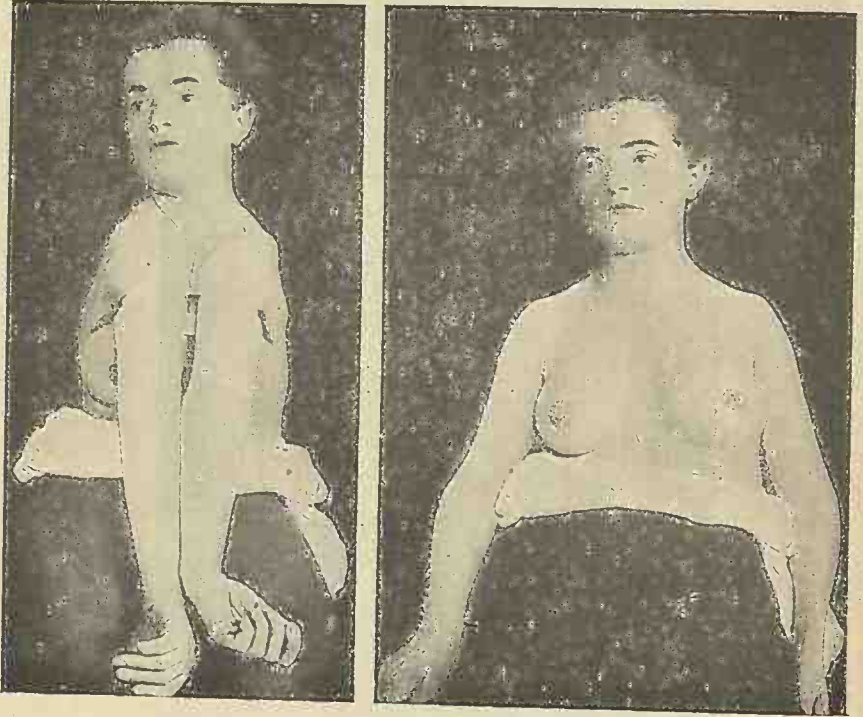


Fig. 55. — Dysostose cléido-cranienne héréditaire : cas de COUVELAIRE.

Dans tous ces troubles de la croissance osseuse, on trouve, en somme, des vices de l'ossification en plusieurs points du squelette. Le trouble de la croissance est associé à un trouble de la morphogenèse osseuse.

C'est aussi ce qu'on observe, mais sous une forme assez différente, dans l'**atrophie osseuse** qui accompagne les amyotrophies. On la voit principalement dans les grandes amyotrophies de l'enfance, produites par la paralysie infantile, ou par les arthrites chroniques, mais aussi, en dehors de la période de croissance, chez certains hémiplégiques et même dans la myopathie.

La réduction porte sur l'ensemble de l'os, mais surtout sur son épaisseur plutôt que sur sa longueur. De plus, l'absence de muscles actifs autour de l'os lui fait perdre son modelé, de sorte que son contour tend à devenir uniforme, les saillies et dépressions osseuses étant détermi-

nées par les actions mécaniques de traction, de pression, de glissement des parties molles.

De plus, on peut aussi constater des modifications de la texture. Les



FIG. 56. — Coupes transversales du péroné au même niveau, chez deux sujets du même âge, l'un normal, l'autre atteint de paralysie infantile (JOFFROY et ACHARD).

A, péroné atrophié ; B, péroné sain.

systèmes de Havers ont un diamètre moindre et, entre eux, les systèmes intermédiaires sont plus développés ⁽¹⁾.

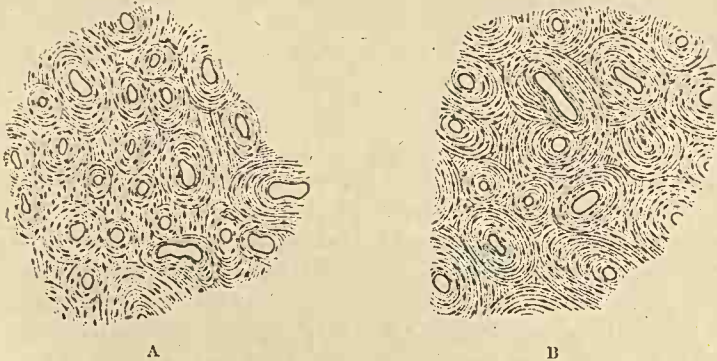


FIG. 57. — Structure de la diaphyse du péroné chez deux sujets du même âge, l'un normal, l'autre atteint de paralysie infantile (JOFFROY et ACHARD).

A, péroné atrophié, dans lequel on remarque la faible étendue des systèmes de Havers et le développement des systèmes intermédiaires ; B, péroné sain.

A l'opposé des arrêts de croissance du squelette on peut placer la croissance exagérée de certaines parties ou de l'ensemble des os.

La **macromélie** peut porter sur tout un membre ou seulement sur un segment.

1. A. JOFFROY et Ch. ACHARD, « Contrib. à l'anatomie pathologique de la paralysie spinale aiguë de l'enfance », *Arch. de méd. expér.*, janv. 1889, p. 57 ; « Contrib. à l'étude de l'atrophie musculaire chez les hémiplegiques », *Ibid.*, nov. 1891, p. 780 ; — Ch. ACHARD et Léopold LÉVI, « Radiographie des os dans la paralysie infantile », *Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière*, nov. 1897 ; « Atrophie des centres nerveux dans un cas d'atrophie musculaire et osseuse d'origine articulaire », *Ibid.*, 1898 ; — Ch. ACHARD et R. DEMANCHE, « Atrophie musculaire et osseuse d'un membre inférieur consécutive à une lésion du fémur datant de l'enfance », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 30 nov. 1906, p. 1211. — Ch. ACHARD et Léon BINET, « Recherches biologiques sur un cas de myopathie progressive », *Arch. de méd. exp.*, 1919, t. 28, p. 549.

Mais la forme la plus intéressante de la croissance exagérée du squelette est la maladie décrite par Pierre Marie en 1885 sous le nom d'**acromégalie**.

Elle a pour caractères essentiels l'allongement et l'épaississement des extrémités et saillies du squelette, d'ailleurs avec participation des parties molles : mains et pieds, nez, menton, pommettes, lobule des

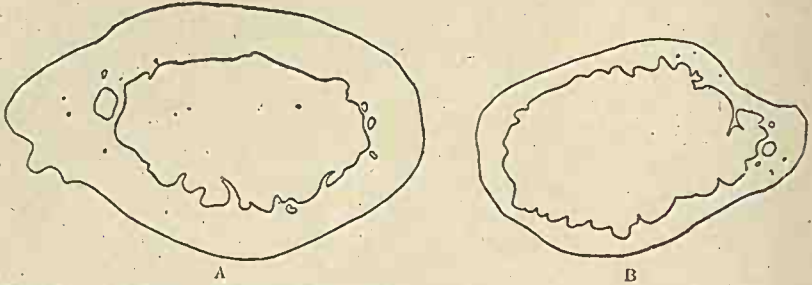


FIG. 58. — Coupes transversales des deux cubitus, chez un sujet atteint d'hémiplégie avec atrophie (JOFFROY et ACHARD).

Grossissement : 4 D. — A, cubitus droit sain ; B, cubitus gauche atrophié.

oreilles ; il s'y ajoute une cyphose cervico-dorsale avec double bosse de Polichinelle, en avant et en arrière du thorax.

Suivant l'opinion de Brissaud, le **gigantisme** peut précéder l'acromégalie : ce sont deux formes d'une même maladie, le gigantisme représentant la forme qu'elle revêt tant que dure la période de croissance du squelette, et l'acromégalie celle qu'elle prend une fois cette croissance achevée. Mais on a pu voir l'acromégalie débiter avant que la croissance fût terminée.

L'hypertrophie ou l'altération néoplasique du corps pituitaire, qu'on rencontre en règle générale à l'autopsie et qu'on reconnaît souvent à l'aide des rayons X sur le vivant, avait fait considérer cette maladie comme une affection endocrinienne, hypophysaire. Les recherches expérimentales de J. Camus et G. Roussy sur les lésions de l'hypophyse et sur celles des centres nerveux de la région infundibulo-tubérienne tendent à déposséder cette glande du rôle pathogénique qui lui avait été attribué et à mettre plutôt en cause, dans le gigantisme et l'acromégalie, l'altération de centres nerveux préposés à la croissance. Les modifications squelettiques seraient ainsi dues à des lésions de voisinage, comme aussi d'autres symptômes fréquemment associés : céphalée, hémianopsie bitemporale, glycosurie.

La lésion osseuse de l'acromégalie affecte plus le volume des os que leur texture. L'augmentation de l'extrémité en épaisseur est due surtout à la surcharge adipeuse. Dans l'os, l'accroissement lent du tissu spongieux prend le pas sur l'os périostique et l'os cartilagineux, et il est

la cause de l'allongement (1). Mais le tissu osseux a une structure régulière et même les systèmes de Havers sont plus réguliers qu'à l'état normal.

B. — Troubles localisés de l'ossification.

Même après la période de croissance, il se fait constamment dans l'organisme normal un processus de rénovation du tissu osseux, c'est-à-dire une destruction et une formation de substance calcifiée. C'est un fait bien connu depuis les célèbres expériences de Duhamel.

A l'état pathologique, une surproduction de tissu osseux peut se faire en des points localisés ; de même une destruction de substance osseuse. Cette ostéogenèse et cette ostéolyse en foyer peuvent, d'ailleurs, se produire en des parties multiples de squelette. Mais dans d'autres cas, qu'il n'est pas toujours possible de distinguer absolument des précédents, il s'agit de troubles plus étendus qui semblent tenir à un vice général de la nutrition.

Une régénération de tissu osseux survient après une perte de substance : c'est le cal des fractures. Les chirurgiens ont étudié, notamment par la méthode des greffes, les moyens les plus propres à provoquer cette régénération dans les cas de vastes décollements du squelette, tels qu'en produisent les plaies de guerre.

A la suite d'une série de processus inflammatoires localisés se développe une surproduction de tissu osseux, sous la forme plus diffuse de l'hyperostose ou celle plus circonscrite de l'exostose. Les ostéomyélites, les ostéites syphilitiques, typhoïdiques en sont les causes ordinaires (fig. 59).

Les *exostoses* dites *ostéogéniques* apparaissent à la période de croissance.

Les végétations osseuses appelées **ostéophytes**, qui se développent principalement aux articulations, se voient dans les arthropathies dites nerveuses du tabès et de la syringomyélie où l'influence du système nerveux paraît manifeste, en raison du siège habituel de ces lésions articulaires dans les zones correspondant aux lésions spinales. On les rencontre aussi dans les arthropathies des rhumatismes chroniques, nom sous lequel sont encore englobés des types morbides quelque peu différents.

La curieuse affection décrite en 1869 par Münchmeyer, sous le nom de **myosite ossifiante progressive**, consiste en la formation d'ossifications multiples, à évolution progressive, des muscles, tendons, ligaments articulaires et aponévroses. Elle débute habituellement dans

1. DECHESNEAU, *Contrib. à l'étude anatomique et clinique de l'acromégalie et en particulier d'une forme amyotrophique de cette maladie*, Thèse de Lyon, 1891.

l'enfance, avant quinze ans, dure souvent plus de dix ans et se termine par la mort. Elle commence par les muscles de la nuque, du dos et des membres ; les masséters sont souvent atteints ; les sphincters sont ordinairement respectés.

L'hérédité est exceptionnelle, puisque, sur 120 cas rassemblés, Ro-

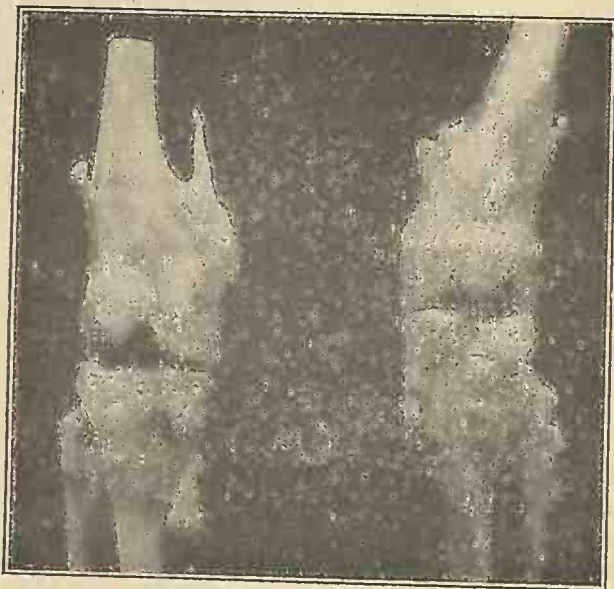


FIG. 59. — Exostoses ostéogéniques multiples des genoux (pièce du musée Dupuytren). Exostoses « en porte-manteau » à l'extrémité inférieure des fémurs, en porte-manteau renversé à la face interne de l'extrémité supérieure des tibias. Ostéome en chou-fleur de la tête du péroné, empiétant sur le tibia et le reposant légèrement. Hyperostose inégale des deux condyles fémoraux déterminant le *genu valgum*.

senstirn ne la relève que 3 fois. Mais on observe parfois des troubles de développement, notamment de la microdactylie : dans un cas de Rosenstirn, le sujet, à dix-huit ans, avait un faciès infantile et ne pesait que 51 kilogrammes ; son visage était glabre ainsi que son pubis, son thorax était déformé en carène ; les quatre derniers orteils étaient petits ; aux mains, les trois premiers doigts étaient courts avec des phalanges élargies.

Les lésions sont interstitielles : elles consistent en une ossification avec ou sans cartilage préalable.

On y a trouvé des hémorragies (Stempel, Gotto, Haga et Fujimura), mais on les a considérées comme secondaires à l'hyperplasie conjonctive. Chez le malade de Rosenstirn (1), l'humérus était infecté et contenait dans son canal médullaire du pus à staphylocoque. De plus,

1. J. ROSENSTIRN, *Annals of Surgery*, nov. et déc. 1918, pp. 485 et 591.

il y avait des nodules cutanés constitués par des foyers hémorragiques entourés de tissu conjonctif hyperplasié. D'après l'auteur, l'ostéogénèse se ferait au contact des globules rouges et les fibroblastes, peut-être aussi les ostéoblastes seraient des globules rouges transformés.

Horand⁽¹⁾ a observé aussi, au cours d'une myosite ossifiante diffuse et progressive, une dermatite ossifiante progressive varioliforme.

Des tentatives expérimentales ont été faites par Dibbelt et par Gotto pour reproduire la maladie : en provoquant des traumatismes musculaires suivis d'injection hypodermique de chlorate de chaux à 1 0/0, on a produit une calcification au point traumatisé. Gotto, en injectant du sang, a déterminé la calcification du foyer, et en injectant du chlorate de chaux, son ossification. La calcification paraît favorisée par la nécrose tissulaire.

Burgerhout et Austin ont constaté qu'il n'y avait pas, dans cette maladie, de rétention calcique par défaut d'excrétion.

Les **ostéomes musculaires traumatiques**, connus depuis Josephson (1874), peuvent être rapprochés de la myosite ossifiante. Ce sont des ossifications limitées à des muscles isolés. Elles sont consécutives à des traumatismes et à des hémorragies. La présence de sang ou de liquide séreux paraît nécessaire à leur production, ainsi que celle d'éléments osseux, ou périostiques, libérés accidentellement en petite quantité.

La lésion destructive du tissu osseux, qui est le contraire de la surproduction de ce tissu, est l'**ostéite raréfiante**. Circonscrite, elle peut avoir pour cause les lésions en foyer de la tuberculose, de la syphilis gommeuse, des néoplasmes.

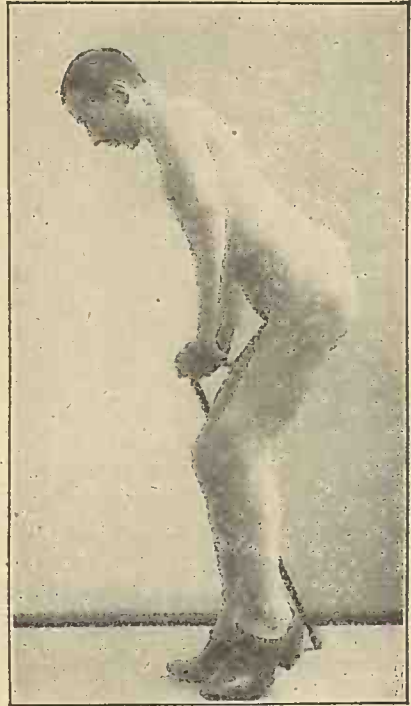


FIG. 60. — Myosite ossifiante progressive (Collection Pierre MARIE).

1. R. HORAND, « Dermatite ossifiante progressive varioliforme au cours d'une myosite ossifiante diffuse et progressive », Soc. nation. de méd. de Lyon, 9 janv. 1911, *Lyon médic.*, 1911, p. 315.

Elle prédispose aux fractures (*fractures spontanées*).

Celles-ci s'observent particulièrement dans le tabès, où leur siège, comme celui des *arthropathies*, montre le rôle des lésions nerveuses dans leur pathogénie.



FIG. 61. — Ostéite déformante de Paget. Malade observé à Bicêtre en 1883; son observation avait été publiée en 1881 par RATHERY et LÉLOIR, dans la *Revue de Médecine*.

C. — Dystrophies systématiques de l'ossification.

Dans plusieurs ostéopathies, cliniquement très différentes, on observe un double processus : l'un destructeur du tissu osseux normal, l'autre constructeur d'un tissu ostéoïde imparfaitement calcifié. Mais de ces deux altérations, l'une prédomine souvent de beaucoup sur l'autre, et leurs combinaisons variées donnent à ces dystrophies osseuses des caractères cliniques très différents (1).

1. — Ostéite déformante de Paget.

L'*ostéite déformante de Paget*, observée en 1876 par sir James Paget, se caractérise par un épaissement des os, tantôt presque généralisé, tantôt localisé, mais tendant à se généraliser avec une lenteur souvent très grande. Les os s'hypertrophient, la production l'emporte sur la destruction, mais l'ostéite est raréfiante, le tissu spongieux prédomine et la néoformation n'aboutit pas à former un tissu compact normal. Les canaux de Havers sont élargis et les cavités médullaires renferment un tissu conjonctif fibrillaire; dans les travées osseuses, les lamelles stratifiées sont irrégulières, les cellules osseuses moins nombreuses et moins étoilées.

Aussi, à l'examen radiologique, les os ont-ils un aspect ouaté, sans contours nettement arrêtés.

1. On a réuni sous le nom d'ostéopathies fibreuses ou scléroses osseuses la maladie de Paget, la maladie osseuse fibro-kystique de Recklinghausen et la léontiasse osseuse. B. CUNéo et Ch. RUPPE, « Les ostéopathies fibreuses ou scléroses osseuses (ostéites fibreuses) », *Progr. médic.*, 15 nov. 1924, p. 715.

Cliniquement, quand la maladie est au complet, le sujet, vu debout, a le tronc voûté, le haut du corps penché en avant, les membres inférieurs en parenthèses, les membres supérieurs démesurément longs par rapport au tronc raccourci, ce qui les fait ressembler à ceux des grands singes anthropoïdes. Le crâne augmente de volume, porte des saillies frontales et pariétales, des sourcils saillants. Les clavicules surplombent en corniche le thorax aplati latéralement. Le bassin est évasé, le thorax est séparé de l'abdomen par un sillon profond, qui donne à l'ensemble du tronc vu de face la forme d'un violon.

Les os longs s'incurvent, principalement le tibia qui est d'ordinaire le premier atteint.

Des douleurs marquent le plus souvent le début de la maladie.

On a invoqué, pour expliquer cette dystrophie du système osseux, des lésions artérielles, des troubles endocriniens, qui ne sont point constants.

L'origine syphilitique, admise par Lannelongue et Fournier, est discutée.

On a rapproché cette maladie les lésions osseuses observées à la période tertiaire du pian (*goundou pianique*).

2. — Léontiasse osseuse.

La *leontiasis ossea*, ainsi appelée par Virchow (1856 et 1877), et décrite d'abord par Ribell (1778), est une hypertrophie du massif facial qui produit une affreuse déformation du visage. Mais, à vrai dire, les caractères distinctifs de cette hyperostose sont assez mal précisés et il semble bien qu'on ait décrit sous ce nom des affections différentes (1). Un crâne du musée Dupuytren, étudié par Cruveilhier en 1838, montre des tumeurs osseuses des mâchoires (fig. 62); un crâne de Muséum, datant de 1759, est le siège d'une hyperostose homogène et géné-



FIG. 62. — *Leontiasis ossea* (Pièce de CRUVEILHIER, 1838, exposée au Musée Dupuytren).

Énormes exostoses spongieuses occupant une partie du crâne et les deux mâchoires. Occlusion des fosses nasales.

1. RAMIJEAN, *La Leontiasis ossea*, Thèse de Paris, 1921.

rale, avec épaissement et élargissement. Dans le cas de Lesné et Duhem (1), la radiographie révélait un état floconneux des os hypertrophiés.

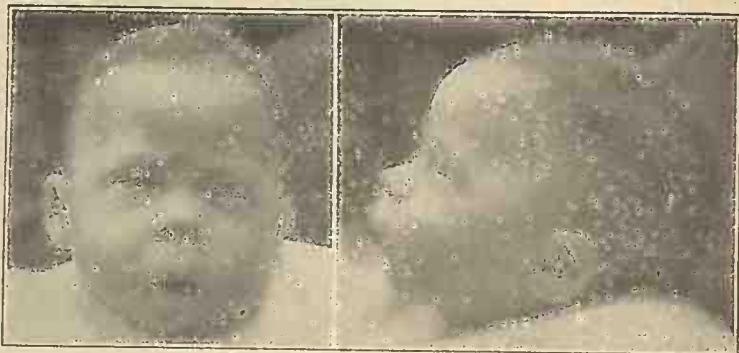


FIG. 63. — *Leontiasis ossea* congénitale (APERT et GARCIN).

La maladie peut débiter dans le jeune âge et chez le nouveau-né (2). On l'a vue associée à la neuro-fibromatose (3).

3. — *Ostéo-fibrose vacuolaire de Recklinghausen.*

L'*ostéo-fibrose vacuolaire de Recklinghausen* consiste en une sclérose atrophique des os avec prédominance du processus destructeur. On trouve dans les os des cavités pseudo-kystiques contenant un liquide séreux ou hématique, tapissées de tissu conjonctif autour duquel l'os est imparfaitement calcifié, et la moelle en voie de transformation fibreuse.

Débutant dans le jeune âge, la maladie marche progressivement, provoquant des saillies osseuses et des fractures spontanées.

L'image radiologique a l'aspect floconneux assez semblable à celui de la maladie de Paget sur les os plats ; mais sur les os longs on voit des vacuoles osseuses qui leur donnent un aspect soufflé ou en coupe de grenade.

1. E. LESNÉ et P. DUHEM, « La *Leontiasis ossea* d'après des documents radiographiques », *Rev. neurolog.*, sept. 1922, p. 1176.

2. FRANCK, « Een Geval van *Leontiasis ossea* bij een Kind van twee en een half Jaar », *Nederl. Tijdschr. voor Geneesk.*, 1908, Bd 2, p. 1868 ; — E. APERT et Fr. BORDET, « *Leontiasis ossea* au début chez un enfant de 9 ans », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 24 juin 1921, p. 986 ; — E. APERT et R. GARCIN, « *Leontiasis ossea* congénitale avec fausse gueule-de-loup », *Ibid.*, 20 juin 1924, p. 1072.

3. LANZ, « *Leontiasis mit generalisiertem Fibroma molluscum* », *Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, 1900, Bd 58, p. 580.

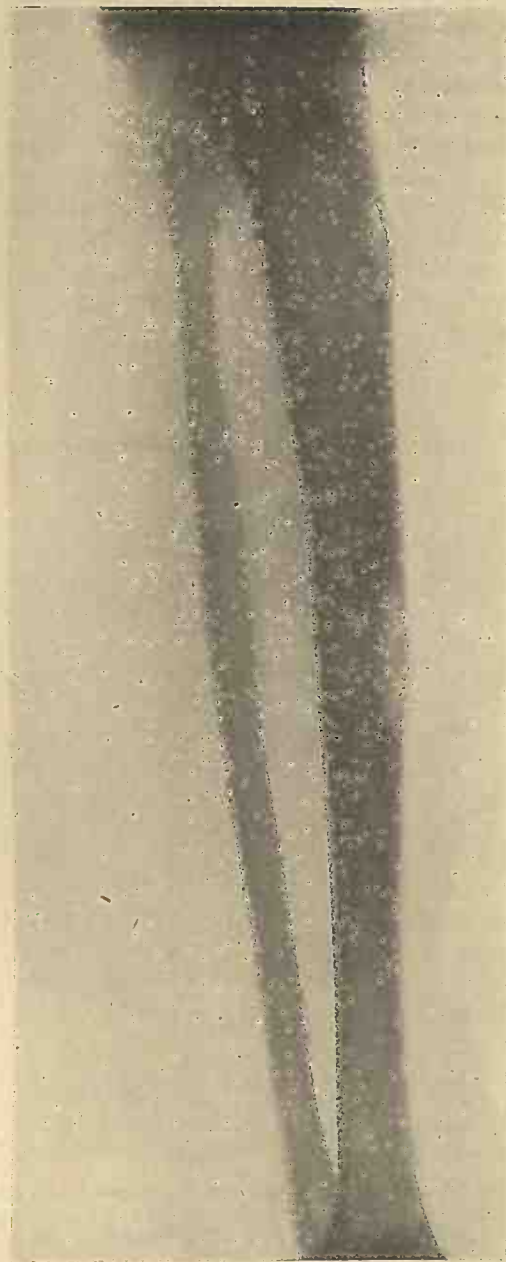


FIG. 64. — Ostéofibrose vacuolaire de Recklinghausen. Os de la jambe droite. Vacuoles très apparentes sous la crête tibiale (ACHARD et THIERS).

ACHARD. — *Échanges nutritifs.*

Décrite surtout à l'étranger dans sa forme généralisée, dont on ne connaît encore que peu d'observations en France, la forme localisée, solitaire, a fait dans notre pays l'objet d'études importantes.

Bien que vraisemblablement, en dehors même des kystes hydatiques, d'autres kystes osseux puissent avoir une origine différente (1), on ne saurait douter que les formes solitaires n'appartiennent à la même affection que les formes généralisées. Celles-ci, d'ailleurs, ne sont reconnues que par l'examen radiologique, et cet examen n'a pas toujours été fait sur tous les os dans les cas dits solitaires.

Les cavités osseuses peuvent se combler à la suite d'un épanchement sanguin provoqué par une fracture ou par l'évacuation du contenu (2).

Les fractures spontanées sont très fréquentes et souvent multiples dans cette ostéopathie (3).

4. — Ostéo-arthropathie hypertrophiante.

L'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique, isolée par Pierre Marie en 1890, a pour attributs le renflement des doigts à leur extrémité libre avec déformation des ongles en verre de montre, l'hypertrophie de l'extrémité inférieure des avant-bras, et la participation moindre des autres parties du squelette au processus.

Le doigt hippocratique des tuberculeux s'en distingue en ce que sa déformation est due exclusivement aux parties molles.

Les lésions osseuses de l'ostéo-arthropathie hypertrophiante consistent en un double processus : 1° une ostéite engainante des diaphyses qui résulte d'une néoformation osseuse à la périphérie des diaphyses, respectant les épiphyses et les surfaces articulaires ; 2° une résorption osseuse dans la zone intermédiaire, résorption qui attaque à la fin vers la périphérie l'os néoformé et vers le centre l'os ancien. Par suite de cette résorption, la proportion des matières grasses augmente dans la substance osseuse. Pour Lefebvre (4), il y aurait plus de magnésie et moins de chaux qu'à l'état normal ; pour Rénon et Géraudel (5), les proportions relatives de ces deux corps ne seraient pas modifiées.

1. C. RÖDERER, « Les kystes des os (kystes hydatiques exceptés) », *Rapport à la V^e Réun. ann. de la Soc. franç. d'orthop.*, 12 oct. 1923, p. 19.

2. A. VIOLATO (*Policlinico*, avril 1925, p. 190) a trouvé des lésions semblables à celles de la maladie de Recklinghausen dans le gros orteil d'un malade atteint de mal perforant.

3. Voir : Jacques CHAUVEAU, *De l'ostéite fibro-géodique, type Recklinghausen*, Thèse de Paris, 1925, — Ch. ACHARD et J. THIENS, « Ostéo-fibrose vacuolaire (ostéopathie de Recklinghausen) », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 3 juill. 1925, p. 1019.

4. LEFEBVRE, Thèse de Paris, 1891.

5. L. RÉNON et E. GÉRAUDEL, « Ostéite engainante des diaphyses. Contrib. à l'étude de l'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre Marie », *Presse méd.*, 23 juin 1920, p. 413.

5. — *Ostéoporoses.*

L'*ostéoporose* consiste dans la raréfaction de la substance osseuse sans altération du tissu ostéoïde. Les os donnent moins de résidu sec et notamment de sels de chaux. La résorption osseuse est exagérée, l'apposition de nouvelle substance calcifiée est insuffisante, de sorte que l'épaisseur des lamelles osseuses est amoindrie et les canaux de Havers ainsi que les cavités médullaires s'agrandissent.

On observe une *ostéoporose physiologique du nourrisson* au deuxième trimestre de la vie : elle consiste en un amincissement normal des os du crâne. Un certain degré d'*ostéoporose* survient aussi pendant la *grossesse* et la *lactation*.

L'*ostéoporose sénile*, plus ou moins diffuse, est très fréquente.

En soumettant des animaux à un régime suffisant en phosphore, mais en ajoutant 2,2 0/0 de carbonate de strontium, on provoque des altérations osseuses avec formation de tissu ostéoïde non calcifié [*pseudo-rachitisme du strontium* (Lehnerdt)]⁽¹⁾.

On produit chez le chien une *ostéoporose expérimentale par insuffisance de calcium alimentaire*. Les os s'incurvent et sont le siège de fractures spontanées. C'est en quelque sorte un moyen de défense de l'organisme qui appauvrit sa réserve calcaire pour maintenir dans le sang et les tissus le taux normal de calcium.

Sous le nom d'*ostéomalacie de famine* ou *ostéopalhie de la faim* ⁽²⁾, on a décrit chez l'homme un syndrome observé pendant la guerre, principalement à Vienne, en Allemagne et en Russie, caractérisé par des douleurs osseuses, suivies d'impotence progressive et de troubles de la démarche. Les côtes sont particulièrement douloureuses à la pression ; les malades marchent à petit pas, évitant de mouvoir les hanches ; la sacrum se ramollit et la position couchée devient pénible ; la cyphose se produit ; parfois des fractures surviennent. L'examen radiologique montre une transparence anormale des os. La médication calcique et phosphorée, l'augmentation de la ration alimentaire, l'huile de foie de morue améliorent rapidement cette maladie. Chelmonski ⁽³⁾ en a décrit deux formes :

Dans la *forme simple*, il y avait seulement des douleurs et l'on constatait l'*ostéoporose* par l'examen radiologique, vérifiée parfois par l'au-

1. SHIPLEY et PARK, *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, 1922, vol. 33, p. 216 ; — LEHNERDT, *Zeitschr. zur path. Anal. u. zur allgem. Pathol.*, 1910, Bd 17, p. 267.

2. A. CRAMER et P. SCHIFF, *Rev. méd. de la Suisse romande*, nov. 1920 ; — HEYER, *Münch. med. Wochenschr.*, 1920, n° 4 ; — P. PORGES et WAGNER, « Ueber eine eigenthümliche Knochenerkrankung Hungerosteopathie », *Wien. klin. Wochenschr.*, 1919.

3. A. CHELMONSKI, « Maladie alimentaire des os », *Presse méd.*, 9 févr. 1921, p. 115 ; — C. ORZECOWSKI, « Sur une épidémie d'ostéomalacie en Galicie (Petite Pologne) orientale (1918-1920) », *Bull. de l'Acad. polonaise des sc. méd.*, 1921, t. 1.

topsie (Lipski). La tuberculose, qui prédisposait à cette lésion, pouvait venir compliquer la maladie. Mais souvent la guérison s'obtenait par le repos et une alimentation abondante et variée.

La *forme pseudo-parélique*, qui atteignait surtout les femmes d'âge moyen, débutait, progressivement et se manifestait non seulement par des douleurs osseuses dans les jambes, le sacrum, le thorax, mais aussi par une impotence graduelle des membres inférieurs, avec affaiblissement surtout des muscles psoas-iliaque et démarche de canard. Les malades se fracturaient facilement les côtes; l'examen radiologique montrait la décalcification des os (Grudzinski). Néanmoins l'état général se maintenait bon et la guérison s'obtenait par une alimentation meilleure.

Ces deux formes pouvaient s'observer concurremment dans une même famille.

Cette ostéoporose s'accompagne facilement d'œdème, et il y a des liens étroits entre les œdèmes de famine et les ostéopathies de famine⁽¹⁾.

6. — Rachitisme.

Le *rachitisme* est essentiellement une maladie de l'enfance et surtout du premier âge, qui se développe presque exclusivement chez des nourrissons élevés au biberon et atteints de troubles digestifs.

A. — *Résumé clinique.* — Après un début par un endolorissement général qui cause au petit malade une crainte évidente des mouvements, par de la faiblesse, de la pâleur, de la tuméfaction du ventre, surviennent des déformations caractéristiques du squelette. Au thorax, ce sont les nouures chondro-costales qui forment le chapelet rachitique, c'est l'évasement de la partie inférieure de la cage thoracique, c'est la déformation en thorax de poulet, en carène, plus rarement en gouttière et en entonnoir, toutes déformations qui entraînent une gêne de l'expansion pulmonaire et une disposition aux bronchites. A la tête, c'est la persistance des fontanelles, l'amincissement et l'état parcheminé des os du crâne, surtout de l'occipital (craniotabès), ce sont les saillies du front olympien et du crâne natiforme et parfois l'hydrocéphalie; c'est la déformation du maxillaire inférieur, l'excavation ogivale de la voûte palatine. Aux membres, ce sont les nouures épiphysaires, l'incurvation des os longs, entraînant les difformités des jambes en parenthèses, des genoux cagneux et bancals. Toutes ces déformations sont commandées, d'ailleurs, par les actions mécaniques qui

1. SCHLESINGER, « Zur Klinik der Hungerosteomalacie und ihrer Beziehungen zur Tetanie », *Ibid.*, 1919, n° 13; « Zur Kenntniss der gehäuften Osteomalacieähnlichen Zustände in Wien », *Ibid.*, 1919, n° 10.

s'exercent d'une façon prédominante sur les os moins solides, du fait de la pesanteur, des pressions, de l'action musculaire. Les fractures sont fréquentes. La croissance du sujet est arrêtée : la marche est retardée ainsi que la dentition.



FIG. 65. — Rachitisme : grosse tête, front saillant, évasement du thorax, ventre globuleux, courbures des os longs, tuméfaction des épiphyses.

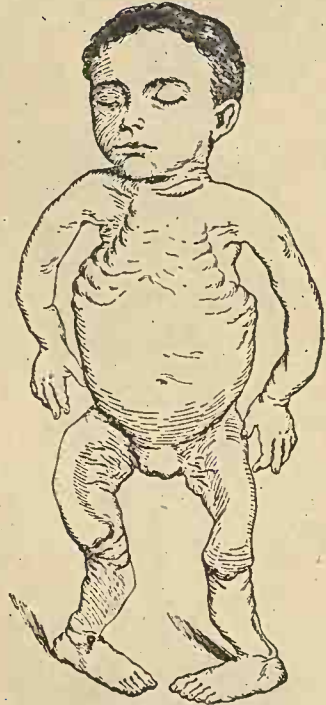


FIG. 66. — Rachitisme (BEYLARD). L'évasement du thorax et les courbures des os longs sont particulièrement prononcés.

La maladie guérit habituellement, mais souvent laisse des déformations persistantes, et quelquefois le nanisme.

On peut observer un rachitisme congénital, dont la nature est discutée, et qui est rare. On décrit, d'autre part, un rachitisme tardif, dont la forme la plus commune est la scoliose des adolescents, souvent associée à l'albuminurie cyclique et particulièrement à l'albuminurie orthostatique.

B. — Pathogénie. — 1. — DONNÉES CLASSIQUES. — De nombreuses recherches ont été faites sur les *éliminations urinaires* des rachitiques, en vue de trouver la preuve de la décalcification osseuse.

Fourcroy, dès 1780, avait signalé l'abondance du phosphate de chaux dans l'urine. Les recherches modernes ont montré que la question n'était pas aussi simple.

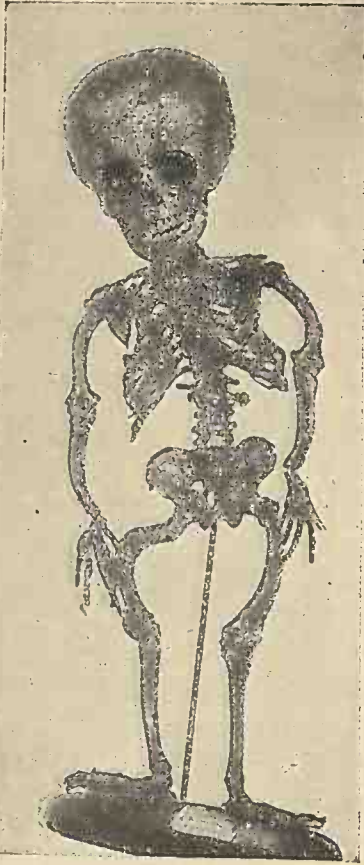


FIG. 67. — Squelette d'enfant rachitique (Musée de l'Institut anatomique de Nancy). Tête volumineuse. Bosses frontales saillantes. Thorax rétréci à sa partie supérieure et évasé à sa base. Courbure accentuée des humérus, des radius et des cubitus à concavité interne, scoliose dorsale, aplatissement latéral du bassin. Courbure à concavité interne des fémurs.

D'après Babeau (1), il y a, dans la période initiale, un excès d'excrétion calcique, mais elle ne se fait pas toujours par l'urine et c'est alors l'excrétion fécale qui est plus abondante ; puis, à la période d'état, il y a rétention phosphorée et, à la guérison, l'élimination redevient normale. D'après les bilans soigneusement établis par Schabad (2), l'excrétion phosphatique est nettement plus forte qu'à l'état de santé, mais le taux de phosphore diminue dans l'urine pour s'élever dans les matières fécales. L'excrétion calcique est peu modifiée au début ; puis, un peu avant l'amélioration franche, il y a rétention calcique qui va s'accroissant pendant la convalescence pour cesser à la guérison complète, et c'est par les matières fécales que se fait surtout l'excrétion calcique. Mais si l'excrétion augmente à la fois pour le phosphore et le calcium, elle est plus forte relativement pour le phosphore, par rapport à son équivalent osseux de calcium, de sorte que d'autres tissus riches en phosphore participeraient vraisemblablement à la désassimilation phosphorée, qui serait le fait primitif, celle du calcium étant secondaire.

œchsner de Coninck, ayant trouvé une diminution de la magnésie et des sulfates éliminés, a émis l'opinion que la magnésie se substituait partiellement à la chaux dans les os.

1. BABEAU, *C. R. de l'Acad. des sciences*, 1898.

2. J.-A. SCHABAD, « Zur Bedeutung des Kalkes in der Pathologie der Rachitis », *Arch. f. Kinderheilk.*, 1909, Bd 52, pp. 47 et 68.

La composition chimique des os est altérée. Leur décalcification est manifeste, comme on peut le voir par les analyses de Gassmann (1) (1910) :

	Rachitiques	Normaux	
Ca.....	21,48	24,40	0/0 de substance sèche
Mg.....	0,66	0,10	—
PO ⁴	30,38	33,56	—
CO ³	2,76	3,11	—



FIG. 68. — Déviations rachitiques par port de l'enfant sur les bras et sur les genoux (d'après M^{me} NAGEOTTE-WILBOUCHEWITCH).

Chez les deux enfants, cypho-scoliose ; chez celui de gauche, il y a, en outre, *genu varum* à droite et *genu valgum* à gauche.

La proportion de sels minéraux est diminuée par rapport à la matière organique : elle tombe, d'après Baginski (2), de $\frac{2}{3}$, taux normal, à $\frac{1}{3}$ et même $\frac{1}{5}$.

Dans les *muscles*, la diminution du calcium a été constatée par Aschenheim et Kaumheimer (3).

Enfin la *calcémie* est également diminuée. Contrairement à d'autres auteurs (4), en effet, Longo (5) et surtout Howland et Marriott (6) ont

1. TH. GASSMANN, « Chemische Untersuchungen von gesunden und rachitischen Knochen », *Zeitschr. f. physiolog. Chemie*, 1910, Bd 70, p. 161.

2. A. BAGINSKY, « Zur Pathologie der Rachitis », *Arch. f. patholog. Anat. u. Physiol.*, 1882, Bd 87, p. 301.

3. E. ASCHENHEIM et L. KAUMHEIMER, « Ueber den Aschgehalt der Muskulatur bei Rachitischen », *Monatschr. f. Kinderheilk.*, 1911, Bd 10, p. 435.

4. H.-A. STHEEMAN, *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1910, p. 6 ; — S. BONNAMOUR et A. BADOLLE, *Rev. de méd.*, 1913, p. 979 ; — M. RICHTER-QUITNER, *Wien. Arch. f. inn. Med.*, 1921, p. 2.

5. LONGO, *Policlinico*, nov. 1910, p. 495.

6. J. HOWLAND et MARRIOTT, *Bull. of the Johns Hopkins Hosp.*, 1918, vol. 29, p. 235.

constaté que le taux de calcium du sérum s'abaisse de 100 et 120 milligrammes par litre à 98 et 75 milligrammes. La teneur en phosphore est, d'ailleurs, encore plus diminuée : Howland et Kramer (1) l'ont vu descendre de 50 milligrammes 0/00 à 25 ; Lesné et Guillaumin (2) jusqu'à 18 et 13 milligrammes.

2. — DONNÉES ANATOMO-PATHOLOGIQUES. — Ces données de la chimie sont en plein accord avec celles de l'anatomie pathologique. Mais celles-ci, en outre, révèlent des faits qui permettent de serrer de plus près la pathogénie du rachitisme.

L'étude histologique des os rachitiques (2) montre, en effet, que le défaut de calcification est lié à un vice de formation des os. C'est essentiellement un *trouble de l'ossification*, et non la décalcification d'un tissu osseux déjà formé.

Au-dessous du cartilage hyalin des épiphyses, se trouvent à l'état normal, dans un os en voie de croissance, une couche chondroïde de cartilage sérié dont la substance fondamentale commence à s'infiltrer de sels calcaires, puis une couche ossiforme où, dans l'intervalle de travées parallèles de substance fondamentale calcifiée (travées directrices de l'ossification), sont des travées de cellules cartilagineuses que pénètre dans leur axe une anse capillaire. C'est la formation de lamelles osseuses autour de ces axes vasculaires qui, dans la couche osseuse sous-jacente, constitue les systèmes de Havers. Or, ce qui caractérise les lésions du rachitisme, c'est l'augmentation d'épaisseur des couches d'ossification, mais c'est surtout l'irrégularité du processus. Les séries et les travées cellulaires ne sont plus régulièrement ordonnées et la calcification de la substance fondamentale se fait par îlots irréguliers dans lesquels on la trouve parsemée de petites cellules cartilagineuses (*tissu spongoïde*). Les capillaires, entourés d'un tissu conjonctif de plus en plus épais, n'entrent plus en contact avec les cellules cartilagineuses.

En rapport avec cette imperfection de l'ossification, l'on constate une prolifération généralisée de la moelle osseuse.

L'examen radiologique des os rachitiques corrobore ces données du vivant des malades. Il montre la décalcification et le retard de l'ossification. L'extrémité juxta-épiphysaire de la diaphyse présente un liseré opaque (signe de l'os bordé) ; les extrémités diaphysaires sont élargies et le corps de la diaphyse est incurvé. Ce qui est particulièrement caractéristique, c'est l'incurvation en cupule ou en champignon de la ligne d'ossification, sa déformation dentelée en dents de scie et

1. J. HOWLAND et KRAMER, *Amer. Journ. of Dis. of Children*, août 1921.

2. E. LESNÉ, L. DE GENNES et Ch.-O. GUILLAUMIN, « Étude de la phosphatémie chez les rachitiques et de ses variations sous l'influence des rayons ultra-violet », *C. R. de l'Acad. des sc.*, 26 nov. 1923.

3. Jacques DEBRAY, *Contrib. à l'étude de l'histologie pathologique du rachitisme*, Thèse de Paris, 1925.

même, dans les cas les plus avancés, en dents de peigne (signe de la frange) (1).

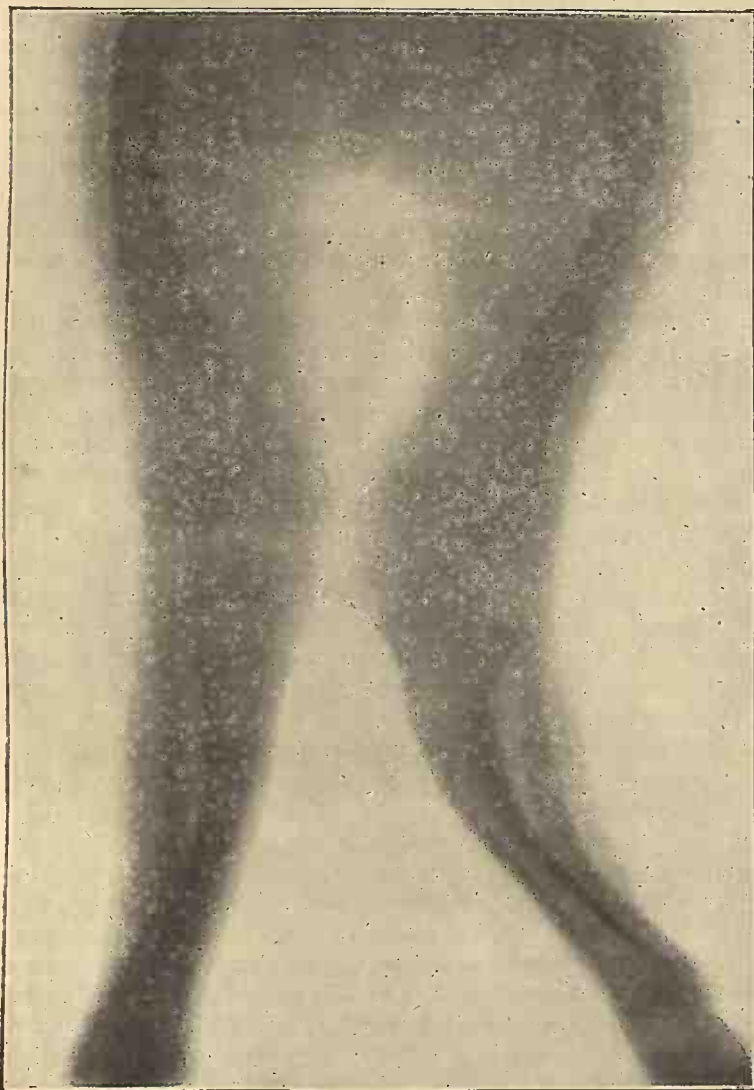


FIG. 69. — Radiographie des membres inférieurs dans un cas de rachitisme (OMBRÉDANNE).

I. E. LESNÉ, L. DE GENNES, V. MAHAR et L.-J. COLANERI, « Radiologie du rachitisme », *Presse médic.*, 26 mars 1924, p. 265.

Puisque la croissance de l'os ne se fait pas et que la substance osseuse se forme imparfaitement et insuffisamment, on conçoit sans peine qu'on trouve dans les os moins de sels de chaux, plus de matière organique et de magnésie.

3. — THÉORIES PATHOGÉNIQUES. — Quelle est la raison de cette insuffisante formation de substance osseuse?

a) *Théories bio-chimiques.* — On a invoqué un *apport insuffisant des sels calcaires* par l'alimentation. Chossat, dans ses expériences, avait réussi à provoquer le rachitisme chez des animaux nourris d'aliments privés de chaux, mais il avait aussi obtenu beaucoup de résultats négatifs. Aron (1908) ⁽¹⁾ et Ramacci (1910) ⁽²⁾, dans des cas de rachitisme survenu chez des enfants au sein, avaient observé que le lait des mères était moins riche en calcium que le lait de femme normal, et Dibbelt, qui prétendait obtenir de bons résultats thérapeutiques en enrichissant par l'alimentation maternelle le lait de femme en calcium, expliquait le rachitisme par une insuffisante absorption intestinale de chaux, en raison de l'abondance anormale de composés précipitant le calcium, tels que le phosphore de la caséine indigérée ou les carbonates de fermentation des hydrates de carbone. Mais Schabad ⁽³⁾, tout en reconnaissant que le lait des mères de rachitiques est moins riche en calcium (0,039 0/0 au lieu de 0,044), conteste qu'on puisse l'enrichir artificiellement par addition aux aliments. D'ailleurs, le lait de vache, dont sont nourris la plupart des rachitiques, est notablement plus riche en calcium que le lait de femme.

C'était déjà la privation du lait maternel que J.-L. Petit accusait de produire le rachitisme, de même que Jules Guérin dans ses recherches expérimentales chez le chien.

Il faut remarquer, d'ailleurs, que le rapport entre le calcium et le phosphore a plus d'importance pour l'ossification que le taux absolu de ces deux éléments.

On ne peut guère incriminer aujourd'hui l'insuffisante ingestion de calcium comme cause du rachitisme.

Pour d'autres auteurs c'est une *insuffisante absorption du calcium* dans l'intestin qui causerait la maladie. Voit, à ce sujet, fait remarquer que le nourrisson, suivant la nature de son alimentation, assimile $\frac{3}{5}$ de la chaux du lait maternel, $\frac{1}{5}$ de celle du lait de vache et $\frac{1}{10}$ des aliments non lactés, ce qui expliquerait pourquoi le rachitisme est rare chez les nourrissons au sein et fréquent chez les nourrissons à l'alimen-

1. H. ARON, « Kalkbedarf und Kalkaufnahme beim Säugling und die Bedeutung des Kalkes für die Aetiologie der Rachitis », *Biochem. Zeitschr.*, 1908, Bd 12, p. 28.

2. A. RAMACCI, « Sul quantitativo in Ca nel latte di donne », *La Pediatria*, 1910, p. 665.

3. J.-A. SCHABAD, « Des Kalkgehalt der Frauenmilch. Zur Frage der ungenügenden Kalkzufuhr als Ursache der Rachitis », *Jahrb. f. Kinderheilk.*, nov. 1911, Bd 24, p. 511.

tation artificielle. Mais il résulte des expériences de Rüdel (1893) (1) que dans le rachitisme l'excrétion calcique ne diffère pas de l'état normal après l'absorption de carbonate ou d'acétate de chaux, et de celles de Pfaundler (1904) (2), qu'il n'y a pas non plus de différence dans l'absorption de l'ion calcium par les os et cartilages, ce qui vient à l'encontre de l'inaptitude prétendue des os rachitiques à fixer le calcium.

D'autres auteurs ont soutenu que le rachitisme était dû à l'excès de désassimilation du calcium, qu'ils ont attribué surtout à l'action des acides. On a incriminé l'acidité excessive du sang qui empêcherait le dépôt de sels calcaires dans les tissus en voie d'ossification. Mais Stöltzner a trouvé normale l'alcalinité du sang des rachitiques. L'acidité urinaire excessive, la présence d'acide lactique ont été invoquées : mais l'acide lactique est inconstant dans l'urine et si, expérimentalement, il augmente l'excrétion calcique, il ne provoque pas le rachitisme (Delcourt) (3). L'excès d'acide carbonique dans le sang, incriminé par Wachsmuth (4), ne saurait être mis en cause, les états asphyxiques, accompagnés d'un excès d'acide carbonique dans le sang, ne provoquant pas de lésions osseuses comparables au rachitisme.

L. Blum, Delaville et van Caulaert (5) ont trouvé dans le rachitisme un état d'acidose caractérisé par une diminution de la réserve alcaline (39,8 à 46 au lieu de 52 à 56) et du calcium colloïdal.

Ils expliquent ainsi que le rachitisme n'est pas dû à un défaut de chaux dans les humeurs, mais à ce que le tissu ostéoïde ne peut fixer le calcium en milieu acide. L'hypophosphatémie serait une conséquence de l'acidose, une partie du phosphore du plasma passant alors dans les globules. On a signalé, d'ailleurs, en rapport avec cette acidose, des urines très acides et riches en ammoniacque (6).

Il résulte de tous ces faits que le rachitisme nous apparaît toujours comme un trouble de l'ostéogénie, mais que ce trouble n'a sa source ni dans une insuffisante ingestion du calcium, ni dans un excès de désassimilation calcique.

On a imaginé, pour rendre compte de l'insuffisante calcification du tissu osseux, plusieurs hypothèses.

b) *Théories neuro-glandulaires.* — Il n'y a pas lieu de s'arrêter à celle d'un trouble nutritif d'origine nerveuse qui fait du rachitisme une tro-

1. G. RUEDEL, « Ueber die Resorption und Ausscheidung des Kalkes », *Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol.*, 1893, Bd 33, p. 79 ; « Ueber die Resorption und Ausscheidung der Kalksalzen bei rachitischen Kindern », *Ibid.*, p. 90.

2. M. PFAUNDLER, « Ueber die Elemente der Gewebsverkalkung und ihre Beziehung zur Rachitisfrage », *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1904, Bd 60, p. 123.

3. A. DELCOURT, « Le rachitisme », *Ann. de la Soc. des sciences médic. et natur. de Bruxelles*, 1899, t. 8, p. 1.

4. WACHSMUTH, *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1894.

5. L. BLUM, M. DELAVILLE et VAN CAULAERT, « Sur la pathogénie du rachitisme, etc. », *Presse médic.*, 17 juin 1925, p. 801.

6. HOGSDON, *Lancet*, 1921 ; — FREUDENBERG et GYÖRGY, *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1923, Bd 102.

phonévrose par débilité du système nerveux (Tedeschi). Les troubles trophiques des os qu'on observe dans les affections du système nerveux ont des caractères nettement différents du rachitisme et ne sont pas aussi généralisés.

On a fait intervenir des troubles des *fonctions endocrines* : insuffisance du thymus, mais cet organe est souvent hyperplasié chez les rachitiques ; — insuffisance surrénale, mais les lésions surrénales sont très inconstantes et les bons effets de l'adrénaline n'impliquent pas nécessairement que ces glandes soient en défaut ; — insuffisance thyroïdienne, mais les améliorations que quelques auteurs (Knopfelmacher, Heubner, Hertoghe) ont obtenues de l'opothérapie thyroïdienne sont légères et inconstantes.

Les parathyroïdes paraissent jouer un rôle important dans les échanges phosphorés et calcaires.

Erdheim⁽¹⁾, chez des rats privés de parathyroïdes, a vu les incisives se calcifier insuffisamment ainsi que les cals de fracture, et des lésions osseuses du type rachitique se produire. La greffe de parathyroïdes recalcifiait les incisives. Quant aux tissus mous, après la privation des parathyroïdes, ils ont leur richesse normale en calcium, d'après Léopold et V. Reuss.

Mais on ne sait rien du fonctionnement de ces glandes dans le rachitisme : Pappenheimer et Minor⁽²⁾ ont signalé leur hyperplasie.

c) *Théories toxi-infectieuses*. — Plusieurs auteurs ont attribué le rachitisme à des lésions osseuses d'*origine toxique*. Delcourt a émis l'opinion qu'il s'agissait d'une intoxication par la potasse, parce que des chiens soumis à l'ingestion de phosphate de potasse présentaient des lésions cartilagineuses comme dans le rachitisme.

Spillmann a fait des expériences au moyen des produits intestinaux d'enfants atteints de gastro-entérites, mais n'a obtenu que des résultats contradictoires.

Le rachitisme a encore été considéré comme la détermination osseuse d'*infections* diverses, d'autant plus volontiers qu'au début il y a parfois de la fièvre, une grosse rate et des adénopathies. Mais ces symptômes infectieux peuvent être imputés aux troubles digestifs qui sont habituellement à l'origine de la maladie. Quant aux microbes trouvés par Mircoli⁽³⁾, il s'agit vraisemblablement d'infections secondaires, parfois agoniques.

L'hérédosyphilis a été invoquée par Parrot (1873-1883) et considérée par Marfan comme une cause importante.

On ne peut nier que les lésions osseuses de rachitisme ne présentent des caractères qui les rapprochent des processus inflammatoires, ainsi

1. ERDHEIM, *Frankfurter Zeitschr. f. Pathol.*, 1911, Bd 7, p. 238.

2. PAPPENHEIMER et MINOR, *Journ. of med. res.*, 1920-21, vol. 13, p. 391.

3. MIRCOLI, *R. Accad. di med. di Torino*, 1892-93.

que le constate Kassowitz, Marfan, Spillmann. Mais la cause de cette ostéomyélite spéciale reste indéterminée. Certains auteurs vont même jusqu'à considérer qu'il s'agit de lésions inflammatoires ostéo-médullaires produites par toutes sortes d'infections et d'intoxications chroniques chez le jeune enfant. Ce qui donnerait à la maladie son cachet propre, ce serait qu'elle frappe le système osseux à sa période de croissance active.

Le caractère diffus et généralisé des lésions osseuses semble devoir les faire rattacher plutôt à une altération humorale qu'à des foyers infectieux, et les auteurs qui invoquent l'origine infectieuse du rachitisme admettent que l'infection agit par l'intermédiaire d'une altération dyscrasique.

d) *Théorie de la carence.* — La question pathogénique s'est beaucoup éclairée par les recherches expérimentales faites dans ces derniers temps sur les maladies par carence. Mellanby a d'abord soutenu (1) qu'il s'agissait d'un défaut de vitamines lipo-solubles ou facteur A (fat soluble A). Dans ses expériences, les chiens dont la nourriture contient des lipo-solubles (lait non écrémé, beurre, huile de foie de morue, huile de coton) évitent le rachitisme ; ceux dont la nourriture contient des hydro-solubles (pain, huile de lin, jus d'orange), mais pas de lipo-solubles, deviennent rachitiques. Il fait remarquer qu'à Leeds, d'après une statistique de Will-Hall dans les quartiers pauvres, la population israélite ne donne que 7 0/0 de rachitiques au lieu des 50 0/0 fournis par le reste des habitants, et qu'elle se nourrit avec prédilection d'aliments riches en lipo-solubles : lait, œufs, hareng, huile.

Il invoque aussi ce fait qu'à l'île Lewis, aux Nouvelles-Hébrides, où le rachitisme est inconnu, la nourriture se compose de poissons, de foie de poissons, d'œufs, d'avoine, aliments riches en lipo-solubles. Il faut d'ailleurs remarquer que la richesse d'un aliment en lipo-solubles est susceptible de variations importantes. Ainsi le lait de vache est plus riche en lipo-solubles chez l'animal nourri au pré que chez l'animal nourri de fourrages ; les réserves de lipo-solubles constituées par le tissu adipeux sont plus grandes quand la graisse est jaune, et le lard blanc ne renferme pas de lipo-solubles.

Des objections ont été faites à cette théorie pathogénique. Hess et Unger (2), Mac Cann, Pappenheimer ont fait remarquer qu'il est souvent difficile de différencier le rachitisme des autres lésions osseuses observées dans des maladies par carence où le facteur lipo-soluble n'est pas

1. Edw. MELLANBY, « An experimental investigation on rickets », *The Lancet*, 15 mars 1919, p. 407 ; « Accessory food factors (vitamins) in the feeding of infants », *Ibid.*, 17 avril 1920, p. 856 ; *Journ. of physiol.*, 1918, vol. 2 ; — ROSENHEIM et DRUMMOND, « On the relation of the lipochrome pigment to the fat soluble accessory food factor », *Lancet*, 17 avril 1920, p. 862.

2. A. HESS et Lester J. UNGER, « The clinical role of the fat soluble vitamins ; its relation to rickets », *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 24 janv. 1920, p. 217 ; *Amer. Journ. of dis. of Children*, 1921, vol. 22, p. 16.

en cause : on peut observer le chapelet rachitique dans le bérubéri qui guérit par le facteur B ; le scorbut infantile s'accompagne parfois et de ce chapelet et de nouures épiphysaires, et guérit par le facteur C, notamment par le jus d'orange (1).

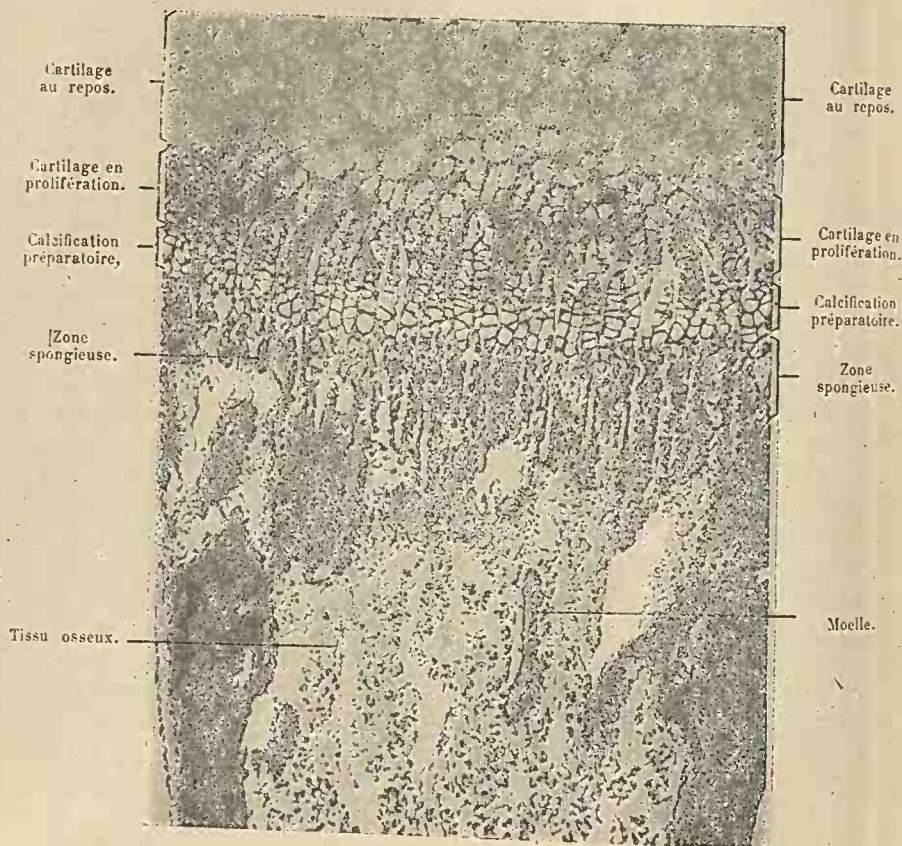


FIG. 70. — Coupe de côte normale d'un jeune rat de 30 jours (LESNÉ, DE GENNES et VAGLIANO).

La carence du facteur A produit la cachexie xéropthalmique avec ostéoporose, mais non les lésions du rachitisme (ostéoporose pseudo-rachitique de Schmorl). Il faut, pour obtenir celles-ci, y ajouter la carence phosphorée.

On conçoit que des lésions produites par des causes différentes puissent présenter quelques caractères de similitude et, d'ailleurs, dans les maladies par carence, telles qu'elles se développent dans les conditions complexes de la vie réelle et non dans les conditions simplifiées de l'ex-

1. SHIPLEY, PARK, MAC COLLUM et NINA SIMMONDS, *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, mai 1921, p. 160; *Journ. of biolog. Chem.*, 1921, pp. 332 et 2.343.

périmentation, plusieurs facteurs pourraient s'associer dans certains cas.

D'importantes séries d'expériences ont été faites en Amérique (1) sur le rachitisme provoqué chez le jeune rat de 4 semaines par des régimes alimentaires défectueux (2).

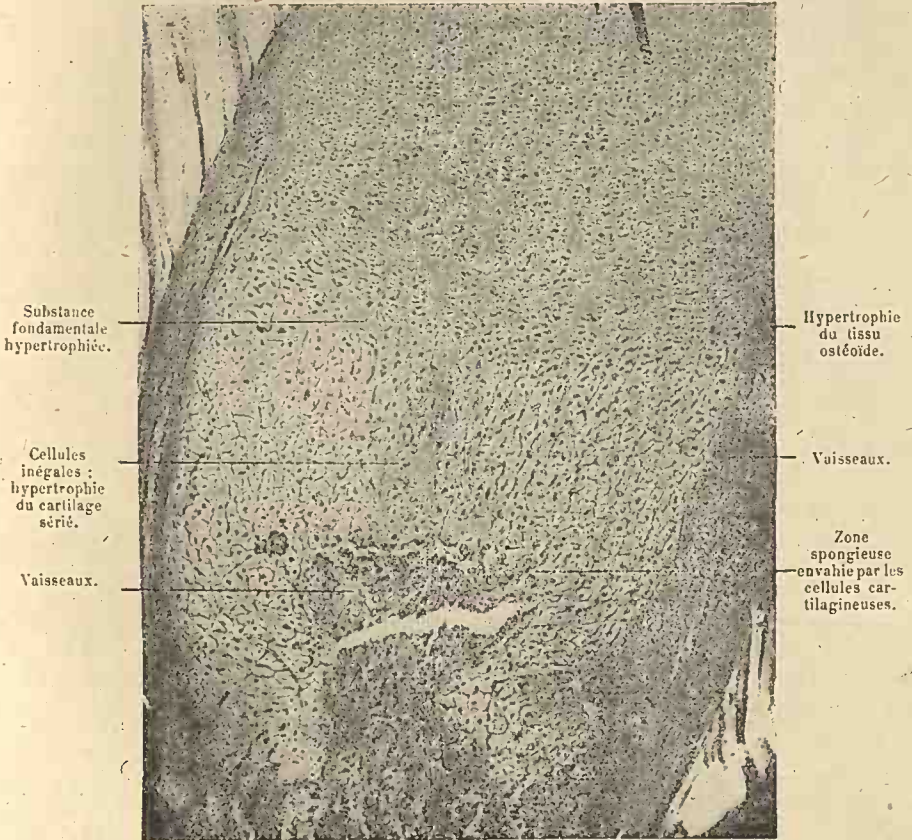


FIG. 71. — Coupe de côte rachitique. Jeune rat au régime 85 pendant 30 jours (LESNÉ, DE GENNES et VAGLIANO).

Des lésions fort semblables au rachitisme, avec ses courbures osseuses, ses nodosités chondro-costales et articulaires et son tissu ostéode,

1. MAC COLLUM, N. SIMMONDS, SHIPLEY et PARK, *Journ. of biolog. chem.*, 1921, vol. 47, p. 507; — SHERMAN et PAPPENHEIMER, *Journ. of exper. Med.*, 1921, vol. 34, p. 189; — PAPPENHEIMER, MAC CANN, ZUCKER et HESS, *Proc. of the Soc. of exper. biol. and med.*, 1920-21, vol. 18, p. 267; — PAPPENHEIMER, MAC CANN et ZUCKER, *Journ. of exper. med.*, 1922, vol. 35, pp. 421 et 447; — SHIPLEY, PARK, MAC COLLUM et N. SIMMONDS, *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, 1921, vol. 32, p. 160; — ZELVA et GOLDING, *Biochem. Journ.*, 1921, vol. 15, p. 427; — H.-M. MACKAY, *Ibid.*, p. 19; — TOZER, *Journ. of pathol. and bacteriol.*, 1921, vol. 24, p. 306.

2. MAC CANN et BARNETT, *Proc. of the Amer. pediatric. Soc.*, 1922, vol. 44.

se développent au bout d'un mois avec une ration ainsi composée (régime 84 de Pappenheimer).

Farine purifiée de blé.....	95	0/0
Chlorure de sodium.....	2	—
Lactate de chaux	2,9	—
Citrate de fer	0,1	—

Cette ration où manquent le phosphore, le magnésium, l'aluminium, le manganèse et le facteur lipo-soluble A, est insuffisante en acides aminés et trop riche en bases. Le rachitisme ainsi provoqué s'accompagne de xérophtalmie et d'une grande sensibilité à l'infection. L'analyse des os montre une moindre fixation de calcium et de phosphore (1). Dans le sang, le phosphore inorganique est diminué comme dans le rachitisme humain (2).

Un autre régime, déficient seulement en acide phosphorique, mais riche en albumine, en sels et en vitamine A, permet la croissance normale, mais provoque un rachitisme marqué (régime 85 de Pappenheimer):

Farine de blé.....	80,9	0/0
Albumine d'œuf	10	—
Beurre.....	5	—
Mélange de sels	4,1	—
KCl ²	0,85	
CO ² Na ²	0,85	
CO ² Mg	0,286	
Lactate de Ca	2	
Citrate de Fe.....	0,1	
KI	0,0002	
MnSO ²	0,00078	
NaCl	0,00024	
KAl (SO ⁴) ²	0,00024	

Pour que les lésions rachitiques se produisent avec ce régime, il est nécessaire que la ration soit assez abondante pour assurer une croissance suffisante, car, comme l'avait remarqué Mellanby et comme l'ont confirmé Mac Callum, Shipley et Park, sans croissance il ne se produit pas de rachitisme. Les cliniciens ont, du reste, observé que les enfants inanitiés ou athrepsiques ne sont pas rachitiques et que souvent les enfants d'apparence floride le deviennent (*fig. 72*).

La protection contre ce rachitisme expérimental d'alimentation est obtenue par la substitution de 0,40 0/0 de phosphate basique de potas-

1. HOWLAND et KRAMER, *Proc. of the Soc. of biol.-Chem.*, 1921, vol. 5, p. 21.
 2. Cf A. PAPPENHEIMER, « L'étude expérimentale du rachitisme: applications à la clinique », *Journ. de méd. de Lyon*, 5 mai 1923, p. 281; — L. SNÉ, DE GENNES et VAGLIANO, « Étiologie et pathogénie du rachitisme », *Rapp. au IV^e Congr. des péd. de langue franç.*, Paris, 29 sept.-1^{er} oct-1924, p. 119.

sium à quantité équivalente de lactate de calcium (Pappenheimer) et ce sel agit non par son potassium, mais par son phosphore (Mac Collum, Simmonds, Shipley et Park), car le phosphate de sodium agit de même, ainsi que la lécithine ou l'acide nucléique. La quantité de phosphore

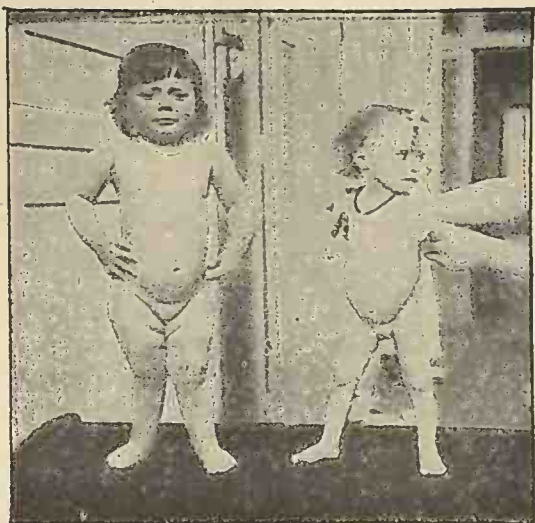


FIG. 72. — A gauche, rachitique floride de 20 mois, taille et poids normaux; à droite, hypotrophie simple chez un enfant du même âge (VANROT).

qui est nécessaire doit osciller entre 150 et 160 milligrammes pour 100 grammes d'aliments; elle ne doit pas être inférieure à 110 milligrammes.

Le facteur lipo-soluble A ne donne pas la protection contre le rachitisme.

L'adrénaline, dont Stoltzner et Sergent ont reconnu l'effet sur la fixation du calcium, a un pouvoir à la fois préventif et curatif, comme l'ont reconnu Léon Binet et Vagliano (1).

Mais ce qui est surtout efficace contre ce rachitisme expérimental, c'est l'huile de foie de morue et la lumière. Sous leur influence, la fixation du calcium et du phosphore augmente et l'on retrouve dans les os la proportion, normale chez le rat, de 70 0/0 de phosphore en poids sec du phosphore total, en même temps qu'une augmentation du phosphore sanguin (2).

L'huile de foie de morue agit de même que le jaune d'œuf (3) (Hess,

1. LÉON BINET et VAGLIANO, « Recherches sur la fixation du calcium par l'adrénaline », Congr. de l'Inst. roy. britann. de la santé publique, Bordeaux, 1924.

2. HOWLAND et KRAMER, *Arch. of pediatrics*, 1920, p. 421.

3. A.-F. HESS, *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 7 juill. 1924.

Casparis) et la graisse extraite du poumon (Roger et Léon Binet). Toutefois ce n'est pas par la vitamine A, car on peut, comme l'ont fait Mac Collum et ses collaborateurs (1), détruire cette vitamine et priver ainsi l'huile de foie de morue de son pouvoir antixérophtalmique, sans lui enlever son pouvoir antirachitique. Ce n'est pas non plus par les acides gras, car ceux-ci, séparés par hydrolyse, n'empêchent pas le rachitisme, d'après Zucker, Johnson et Barnett (2).

C. Funk, qui propose de désigner cette vitamine par la lettre E, la range avec le facteur A parmi les vitastérines, qui ne contiennent pas d'azote et résistent aux alcalis (3).

Enfin, il est curieux de constater, comme l'ont fait Lesné et Vagliano, que l'introduction parentérale de l'huile de foie de morue reste inefficace contre le rachitisme.

Au contraire le facteur antirachitique passe dans le lait des vaches nourries avec de grandes quantités d'huile de foie de morue (Lesné et Vagliano) (4).

D'accord avec les observations de nombreux cliniciens, les recherches expérimentales ont montré l'action préventive et curative de la lumière, et spécialement des rayons ultra-violet, contre le rachitisme d'alimentation provoqué chez l'animal, et cette conclusion s'est aussi vérifiée pour le rachitisme humain. Paton et Watson (5) estimaient que les conditions hygiéniques et le confinement avaient plus d'importance pour provoquer le rachitisme chez le chien que la carence alimentaire. Huoldschinsky (6) montra que les rayons ultra-violet de la lampe de quartz à vapeur de mercure guérissaient rapidement le rachitisme de l'enfant et bientôt ces résultats furent confirmés. En même temps les expérimentateurs américains reconnurent que les rats blancs exposés à la lumière résistaient à l'action des régimes rachitiques, tandis que les rats noirs, moins sensibles aux rayons ultra-violet à cause de leur pigment, devenaient rachitiques.

Les rayons actifs ont une longueur d'onde inférieure à 3.000 unités Angström (optimum 2.100 selon Shipley); ils sont presque entière-

1. MAC COLLUM, BECKER et SHIPLEY, *Journ. of biolog. Chem.*, 1922, vol. 3, p. 292.

2. ZUCKER, JOHNSON et BARNETT, *Proc. of the Soc. of exper. biol. and med.*, 1922-23, vol. 20, p. 20.

3. STEENBOCK; SELL et BUELL, *Journ. of biolog. Chem.*, 1921, vol. 47, p. 89; — TAKAHASHI, *Proc. of the Japan Chem. Soc. ; Journ. of the chem. Soc. of Japan*, 1922, vol. 43, p. 828; — DUBIN et FUNK, *Proc. of the Soc. of experim. biol. med.*, 1923-24, vol. 21, pp. 130 et 458.

4. LESNÉ et VAGLIANO, « Production d'un lait antirachitique », *C. R. de l'Acad. des sc.*, 7 juill. 1924.

5. PATON et WATSON, *Brit. Journ. of experim. pathol.*, avril 1921.

6. HUOLDSCHINSKY, *Deut. med. Wochenschr.*, 1919, p. 712; — A.-F. HESS, *Lancet*, 19 août 1922, p. 367. — HESS, UNGER et PAPPENHEIMER, *Journ. of biolog. Chem.*, 1922, p. 77; *Journ. of exper. med.*, 1922, vol. 26, p. 427; — POWERS et PARK, *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, 1922, vol. 33; — HESS et UNGER, *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 1922, vol. 28, p. 1696.

ment absorbés par les vitres des fenêtres. Aussi l'héliothérapie doit-elle être faite à l'air libre, ou bien il faut lui substituer les rayons d'une lampe de quartz (1).

Ces importantes données récemment acquises sur le rachitisme expérimental peuvent-elles être transposées dans l'étude du rachitisme humain?

On a fait remarquer que les lésions de ce dernier ne sont pas entièrement identiques à celles du rachitisme de l'animal : la moelle osseuse notamment est altérée chez l'enfant rachitique et reste à peu près normale chez l'animal. Mais on doit néanmoins reconnaître que l'ensemble des lésions est assez semblable et que les mêmes moyens préventifs et curatifs conviennent chez l'enfant comme chez l'animal rachitique.

4. — CONDITIONS ÉTIOLOGIQUES. — Les conditions étiologiques invoquées dans le rachitisme humain sont diverses. Marfan (2) admet l'influence de toutes les infections et intoxications qui surviennent pendant la période de croissance, entre autres la syphilis héréditaire, les affections digestives, la tuberculose. Sans être aussi éclectique, et sans repousser l'intervention accessoire de ces causes prédisposantes, on doit surtout noter, d'après Lesné : les troubles digestifs de la première enfance sous la forme de gastro-entérites chroniques et prolongées ; l'alimentation défectueuse des nourrissons, surtout par abus prématuré du pain et des farines qui apportent à l'organisme plus d'acides que de bases ; le confinement et le manque d'air et surtout de lumière.

En ce qui concerne cette dernière cause, Bretonneau avait déjà signalé son influence, que Palm jugeait même prépondérante. Ce fut aussi l'opinion de Raczyński (1912), Diesing (1913), Feer, Neve (3). On avait remarqué que le rachitisme est plus commun dans les régions tempérées où la luminosité est faible que sous les tropiques et dans les zones arctiques (4). Aux Indes, Hutchinson et Murphy (5) avaient vu que les enfants pauvres, mal nourris mais vivant à l'air et au soleil, étaient bien moins atteints de rachitisme que les enfants riches, beaucoup mieux nourris, mais reclus dans des chambres mal éclairées. Hess (6) fit aussi la remarque que les enfants nègres élevés dans les

1. HESS, PAPPENHEIMER et WEINSTOCK, « A study of light waves in relation of their protective action in rickets », *Proc. of the Soc. of exper. biol. and med.*, 1922-23, vol. 20, p. 14 ; — SHIPLEY, « Faulty diet and its relation to the structure of bone », *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 4 nov. 1922, vol. 79, p. 1563.

2. A.-B. MARFAN, « Le rachitisme expérimental », *Le Nourrisson*, mars 1923 ; *Quatre leçons sur le rachitisme*.

3. T.-A. PALM, *Practitioner*, 1890, vol. 45, p. 270 ; — RACZYŃSKI, *C. R. de l'Assoc. internat. de pédiatrie*, 1912, p. 308 ; — FEER, *Schweiz. med. Wochenschr.*, 1921, p. 437 ; — NEVE, *Brit. med. Journ.*, 1919, p. 518.

4. L. FINDLAY, *Glasgow med. Journ.*, 1919, p. 147.

5. HUTCHINSON et MURPHY, « Rickets in India », *Glasgow med. Journ.*, mars 1922.

6. HESS, *Lancet*, 1922, vol. 2, p. 367 ; — HESS et LUNDAGEN, *Proc. of the Soc. of exper. biol. and med.*, 1921-22, vol. 19, p. 380.

climats tempérés sont très souvent rachitiques, tandis qu'ils ne le sont jamais en Afrique. Kassowitz, Hausemann, Hess ont noté que le rachitisme est plus fréquent en hiver qu'en été. Même le taux de la phosphatémie serait plus élevé en août qu'en mars chez les rachitiques selon Hess et Lundagen.

Enfin, la lumière et les rayons ultra-violetts exercent chez l'enfant rachitique la même action curative et préventive que chez l'animal, comme l'ont montré une longue série de travaux (1), et les radiographies en série permettent de constater l'amélioration rapide des lésions osseuses, la recalcification, la régularisation et la prolifération de la région diaphyso-épiphyssaire (2).

On voit aussi, par le traitement photothérapeutique, le taux de la calcémie, souvent abaissé dans le rachitisme, remonter, de 8^{mg},9 0/00 à 112 milligrammes selon Kneschke (3), au lieu de 106 milligrammes chez le nourrisson normal. La phosphatémie, toujours diminuée, se relève également sous l'influence des rayons ultra-violetts.

Si le rachitisme humain ressemble beaucoup, en somme, par ses lésions et par ses réactions thérapeutiques au rachitisme expérimental, il ne se produit pas cependant tout à fait dans les mêmes circonstances étiologiques. Ce n'est pas une insuffisance de phosphates dans l'alimentation, ni de calcium, ni une carence alimentaire qui le provoque. Car la ration de l'enfant, le lait maternel, le lait de vache contiennent généralement plus de phosphore qu'il n'en faut pour les besoins de son organisme (minimum 100 milligrammes par jour d'après Streng). C'est plutôt une carence d'assimilation intestinale qui a lieu. Schabad a d'ailleurs constaté que, dans le rachitisme, les phosphates excrétés par les selles sont en quantité considérable, alors que le phosphore retenu est minime, tandis que les enfants normaux en retiennent plus et en rejettent moins par les selles. Ses expériences ont été confirmées par Schloss, Grosser, Orr et Holt, qui reconnurent, en outre, l'efficacité des rayons ultra-violetts pour améliorer cette assimilation (4).

Le rôle des troubles digestifs et de l'alimentation mal réglée se conçoit donc, puisqu'il consisterait à gêner cette assimilation intestinale.

On s'explique aussi pourquoi les préparations calciques ingérées restent inefficaces, de même que les phosphates. L'huile phosphorée, préconisée par Kassowitz et qui a eu d'enthousiastes partisans, est

1. ARMAND-DELILLE, *Presse médic.*, 17 févr. 1923, p. 159; — VIGNARD, MOURIQUAND, CHASSARD et BERNHEIM, *Bull. de la Soc. médic. des hôpit. de Lyon*, 15 mai 1923; — WORINGER, *Soc. de biol. de Strasbourg*, 27 avril 1923, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 88, p. 1160.

2. L. DE GENNES, *Le traitement du rachitisme par la lumière*, Thèse de Paris, 1924.

3. W. KNESCHKE, *Klin. Wochenschr.*, 15 oct. 1923.

4. SCHABAD, *Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd 66, p. 254; 1909, pp. 435 et 823; — SCHLOSS, *Deut. med. Wochenschr.*, n° 39, p. 1505; — GROSSER, *Zeitschr. f. Kinderheilk.*, juin 1920, p. 141; — W.-J. ORR, L.-E. HOLT et L. WILKIN, *Amer. Journ. of dis. of Children*, oct. 1923, vol. 26, n° 4.

aujourd'hui bien délaissée, et d'ailleurs a produit parfois des accidents d'intoxication.

L'hypophosphatémie, qui est considérée par Lesné comme le stigmate humoral le plus important du rachitisme, est le résultat de cette insuffisante absorption dans l'intestin. Elle entraînerait l'insuffisante fixation du calcium sur le tissu osseux en voie de formation, mais ce mécanisme n'est pas bien connu. Peut-être faut-il un certain taux de phosphate dans le sang pour que se forme le composé organo-phosphocalcique précipitable qui assure cette calcification.

Quant au mode d'action de l'huile de foie de morue et des rayons ultra-violet, il n'est pas mieux élucidé.

En ce qui concerne les rayons ultra-violet, on sait qu'ils n'agissent pas par un effet local, car l'irradiation d'un seul côté n'en améliore pas moins les lésions de l'autre. De plus ils ne traversent pas la peau et n'agissent que dans la peau, soit sur le sang des capillaires, soit plutôt peut-être sur les terminaisons nerveuses du sympathique qui pourraient influencer les sécrétions endocrines.

Steenbock, Hess, Weinstock, Helman, L. Hill et Webster (1) ont fait cette constatation curieuse que certaines huiles végétales, irradiées à la lampe de quartz, acquièrent le pouvoir antirachitique.

Enfin, selon L. Blum, Delaville et Van Caulaert, les rayons ultra-violet diminuent l'acidose à laquelle ces auteurs attribuent un rôle dans le rachitisme.

En somme, dans ces dernières années, grâce aux expériences sur les animaux à l'aide de régimes rachitogènes, la pathologie du rachitisme humain s'est enrichie d'acquisitions importantes, non seulement d'ordre théorique, mais pratique. On s'explique mieux l'action de la thérapeutique traditionnelle, et l'on en a pu dégager les moyens les plus actifs pour guérir la maladie et la prévenir : à savoir une alimentation bien réglée, l'huile de foie de morue et la lumière.

7. — Scorbut infantile.

Le scorbut infantile ou maladie de Barlow, appelé quelquefois rachitisme hémorragique, doit être nettement séparé du rachitisme.

Il consiste cliniquement en une pseudo-paralysie douloureuse avec crainte des mouvements, et en un gonflement de certaines parties des membres par suite d'hématomes sous-périostés des tibias et des fé-

1. STEENBOCK, *Science*, 1924, vol. 60, p. 224 ; — STEENBOCK, BLACK et NELSON, *Journ. of biolog. Chem.*, 1924, vol. 61, p. 405 et vol. 62, p. 209 ; — HESS et WEINSTOCK, *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 1924, vol. 83, p. 1845 ; *Proc. of the Soc. of exper. biolog. med.*, 1924, vol. 22, p. 5 ; — HESS, WEINSTOCK et HELMAN, *Ibid.*, 1924, vol. 22, p. 76 ; — HESS et WEINSTOCK, *Journ. of biolog. Chem.*, 1924, vol. 62, p. 301 ; — L. HILL et A. WEBSTER, IV^e Congr. internat. de thalassothérapie, Arcachon, avril 1925.

mures, parfois aussi en des ecchymoses gengivales chez les enfants qui ont des dents.

La cause en est l'alimentation par des laits stérilisés, des laits modifiés, des spécialités de farines, administrés pendant un temps prolongé, de cinq à dix mois. Aussi cette affection s'observe-t-elle surtout dans la classe aisée, tandis que le rachitisme est surtout une maladie de la

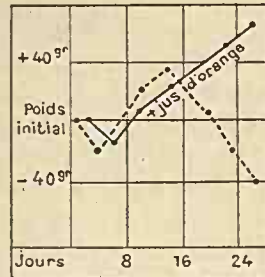


Fig. 73. — Croissance comparée de deux lots de cobayes au régime scorbutigène. L'un des lots reçoit quotidiennement du sirop de jus d'orange (trait plein) (d'après S. VAGLIANO).

classe pauvre, dont les enfants sont nourris d'aliments plus variés et dont les troubles digestifs ne sont pas l'objet d'une surveillance aussi attentive.

La carence de vitamine C, qui produit le scorbut, détermine expérimentalement des lésions osseuses, une raréfaction du tissu osseux avec une fragilité qui est la cause des fractures spontanées. Pourtant les os de ces animaux scorbutiques ne sont pas moins riches en phosphore et calcium que ceux d'animaux sains⁽¹⁾.

Contrairement au rachitisme, il suffit, pour prévenir le scorbut infantile, d'ajouter au lait stérilisé un peu de jus d'orange et, pour le guérir, de mettre les nourrissons au lait cru ou simplement bouilli et de leur faire prendre un peu de jus d'orange, de citron ou de raisin. Incorporé à du sirop de sucre, le jus d'orange garde sa propriété antiscorbutique après chauffage, ce qui en permet la conservation⁽²⁾.

Le scorbut infantile est donc une maladie de carence alimentaire.

Il convient encore de séparer du rachitisme les dystrophies osseuses qui ont une origine congénitale et familiale. Le trouble de l'ossification se distingue par là de celui du rachitisme qui survient sous l'influence d'une cause accidentelle.

1. G. MOURIQUAND, A. LEULIER et P. MICHEL, « Dosage du phosphore et de la chaux du tissu osseux et des dents des animaux soumis à l'avitaminose C », *Soc. de biol. de Lyon*, 19 janv. 1925, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 92, p. 269.

2. S. VAGLIANO, « Persistance du pouvoir antiscorbutique du sirop d'orange », *C. R. de la Soc. de biol.*, 25 juill. 1925, t. 93, p. 602.

Nous avons déjà parlé de l'achondroplasie, de la dystosose cléido-cranienne, de la dysplasie périostale (p. 375).

8. — Ostéopsathyrose.

L'*ostéopsathyrose* de Lobstein a pour attribut une fragilité remarquable des os qui les expose à des fractures multiples et successives à l'occasion des traumatismes minimes. Ces fractures se consolident néanmoins assez vite.

Souvent héréditaire, cette dystrophie des os s'accompagne de l'aspect des « sclérotiques bleues » qui résulte d'un amincissement des sclérotiques à travers lesquelles se voit le pigment choroïdien. L'origine syphilitique de ce trouble n'est nullement prouvée. La sclérotique contenant une certaine proportion de calcium, il est possible que cet aspect spécial résulte d'une décalcification de cette membrane (1).

L'hypophosphatémie a été constatée dans un cas chez le père et le fils, tous deux atteints (0^{gr},0175 chez le père, 0^{gr},018 chez le fils), avec un taux normal de calcium (0^{gr},011).

9. — Ostéomalacie.

L'*ostéomalacie* est une espèce bien particulière de maladie décalcifiante. Son caractère essentiel est le ramollissement des os qui se laissent déformer et courber sous les actions mécaniques qui agissent sur eux. Elle se traduit cliniquement par des douleurs en rapport avec le siège des os malades et surtout par des déformations parfois partielles, d'autres fois généralisées à presque tout le squelette. Les membres s'incurvent, la taille s'affaisse ; la gêne respiratoire peut résulter des défor-

1. Cet état congénital de la sclérotique a été signalé par von Ammon en 1841 (ROLLESTON, *The ophthalmoscope*, 1910, p. 324) et sa coïncidence avec la fragilité osseuse par EDDOWES (« Dark sclerotic and Fragilitas ossium », *Brit. med. Journ.*, juill. 1911). Le caractère familial est noté par PETERS, *Klin. Monatschr. f. Augenheilk.*, 1908, p. 130 ; STEPHENSON, *The ophthalmoscope*, 1910, p. 130 ; HARMAN, *Ibid.*, p. 559 ; ROLLESTON, « Inherited syphilis and blue sclerotics », *Ibid.*, 1912, p. 188 ; ADAIR-DIGHTON, *Ibid.*, p. 188 ; FISCHER-GALATI, « Due casi di scleroticca azzurea », *Arch. ital. d'ottalmol.*, nov.-déc. 1913 ; Van DER HOEVE et D. KLEIN, anal. in *Arch. d'ophthalmol.*, 19 18-19, p. 59, et Van DER HOEVE, *Arch. of ophthalmol.*, juill. 1922 ; APERT et CABESSÉDÈS, Soc. de péd., 16 mars 1920 ; FREYTAG, *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.*, 1921, p. 507 ; GUTZEIT, *Ibid.*, août 1922, p. 1671 ; E. AUBINEAU, « Le syndrome des sclérotiques bleues », *Gaz. médic. de Nantes*, 15 novembre 1923, p. 436.

Voir aussi : BUCHANAN, *Trans. of the ophthalmol. Soc.*, 1903, p. 267 ; — Winsfield ROLL, *Ibid.*, 1908, p. 287 ; — ANTONELLI, « La cornée ovulaire et la sclérotique bleue des hérédo-syphilitiques », *Soc. franç. d'ophthalmol.*, 1913, p. 491.

mations thoraciques, et celles du bassin entraînent la dystocie. Anatomiquement on constate une ostéite ra

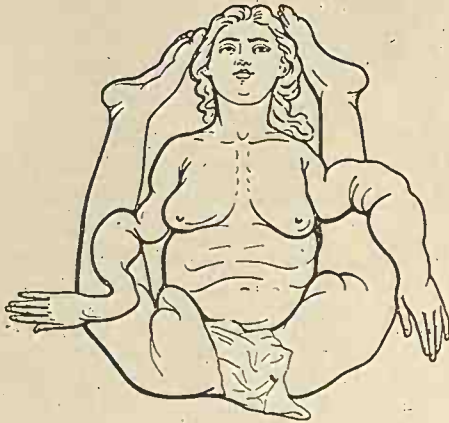


FIG. 74. — Ostéomalacie. Fac-similé du dessin de MORAND (*Mém. de l'Acad. des sciences*, 1753, t. II), représentant la femme Supiot, dont le squelette est conservé au musée Dupuytren.

ésiante à laquelle s'ajoute, ce qui la distingue de la simple ostéoporose, une décalcification de la substance osseuse qui n'a plus sa consistance normale. La maladie le plus souvent ne guérit pas; quand elle survient chez la femme enceinte, elle peut s'arrêter après l'accouchement et rétrocéder.

A l'examen histologique, on observe surtout, au voisinage immédiat des canaux de Havers ou canaux médullaires, une zone interne de tissu osseux décalcifié avec des vestiges d'ostéoplastes; au delà est une zone externe de tissu osseux à peu près sain (*fig. 76 et 77*).

Comme pour le rachitisme, on a d'abord cherché dans les urines une explication de cette décalcification du tissu osseux. Les urines ont été

trouvées souvent troubles et laiteuses; on y a constaté des sels calciques en excès, des oxalates et carbonates et surtout des phosphates. La malade d'Étienne et Dauplais perdait 4 fois plus de calcium qu'elle n'en ingérait. Mais dans certains cas les urines n'ont présenté rien d'anormal; on a même noté la diminution des phosphates et, d'après A. Robin, il y aurait une diminution des échanges

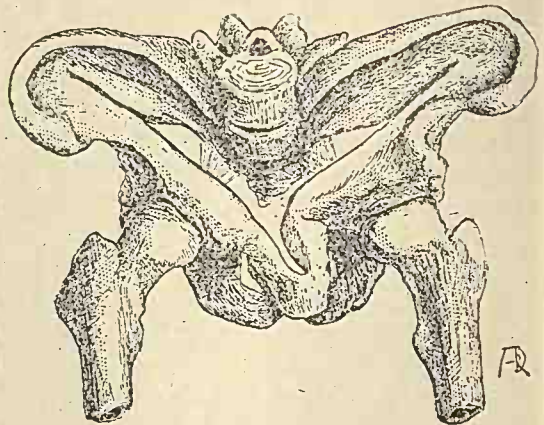


FIG. 75. — Bassin ostéomalacique (RIBEMONT-DESSAIGNES et LEPAGE).

phosphorés. Liebmann avait décrit une élimination d'acide lactique par l'urine, mais cette lacticurie n'a pas été constatée par Schmutziger, Hanes, Meslay. On a trouvé parfois, comme au cours de diverses affections osseuses (myélomatose, etc.), l'hémi-albumose de

Bence Jones, précipitée par la chaleur à 60° et redissoute à l'ébullition.

Dans les os, comme dans toute maladie décalcifiante, on constate la diminution du calcium, une augmentation de la matière organique et

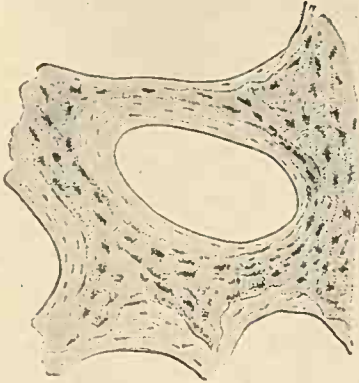


FIG. 76. — Lésions histologiques des os ostéomalaciques.

La zone intérieure malade et la zone extérieure saine (MESLAY).

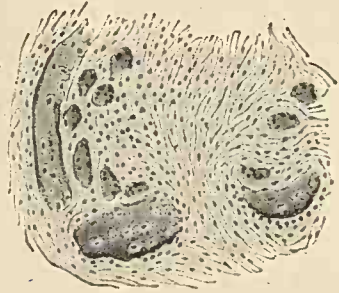


FIG. 77. — Lésions histologiques des os ostéomalaciques.

En haut, deux lamelles osseuses bordées d'ostéoblastes; à droite, une lamelle en voie de destruction par les myéloplaxes (MESLAY).

de la magnésie. La diminution du phosphore est moindre que celle de la chaux. D'après Boulay, le fluorure de calcium serait diminué.

Analyse d'os ostéomalaciques (Mac CRUDDEN, 1910)

	Ostéomalacie	État normal
CaO.....	15,44	28,85 0/0
MgO	0,57	0,14 —
P ² O ⁵	12,01	19,55 —
S	0,55	0,14 —

La densité des os est diminuée; elle peut tomber de 1,9 à 0,7 : un malade de Saillant surnageait dans l'eau et devait pour prendre un bain être maintenu par deux personnes.

Pour expliquer la décalcification, Bouchard invoquait une dyscrasie acide. L'acide lactique, en particulier, a été incriminé : il serait produit en excès ou insuffisamment détruit. Mais l'acidose ne provoque pas l'ostéomalacie : l'introduction expérimentale d'acide lactique chez les animaux, qui aurait donné des lésions de décalcification osseuse à Heitzmann (1873), n'en produirait pas selon Heiss. La présence d'acide lactique, signalée dans les urines et dans les os par C. Schmidt et O. Weber, n'a pas été retrouvée par Langendorff et Mommsen ni par

Hoffmann. Dans le sang, l'alcalinité a été trouvée subnormale dans des cas graves par Fehling (1891). L'analyse des cendres du sang a montré la diminution du calcium et de l'acide phosphorique, celle du chlore, l'augmentation de la potasse avec diminution de la soude et l'augmentation de l'acide sulfurique.

Cendres du sang (d'après KOBLER, 1888)

	Ostéomalacie	État normal
Anhydride phosphorique	7,20	8,49
Anhydride sulfurique	16,01	6,85
Chlore	19,92	29,59
Potasse	34,16	25,56
Soude.....	9,35	23,16
Chaux	0,52	0,87
Magnésie		0,51
Oxyde de fer	12,85	7,86

L. Blum, Delaville et van Caulaert, dont nous avons indiqué déjà la théorie de la décalcification osseuse produite par l'acidose, ont trouvé dans l'ostéomalacie une diminution modérée de la réserve alcaline et une disparition du calcium colloïdal dans le sang avec diminution des ions sodium et calcium et instabilité de la composition minérale.

Les bilans nutritifs ont mis en évidence des pertes de calcium, magnésium et phosphore, non seulement dans l'urine, mais aussi dans les matières fécales et même dans le lait et dans les mucosités bronchiques expectorées. Zunz (1913) (1) a trouvé une élimination phosphorée variable dans l'urine, mais forte dans les matières fécales, avec des échanges azotés normaux.

L'hypothèse de troubles de fonctions endocrines a été envisagée. Comme l'ostéomalacie est notablement plus fréquente chez la femme et que la grossesse exerce sur son développement une influence manifeste, on a songé à un trouble ovarien, d'autant plus que l'ovariotomie, depuis Fehling (1891), a donné des succès thérapeutiques et que Goldthwait, Painter, Osgood et Mac Crudden (1905) (2), ont trouvé que, chez une malade, la perte marquée de calcium avait fait place, quelques mois après l'opération, à une rétention.

L'insuffisance surrénale a été invoquée, parce que Bossi (3) a obtenu de bons résultats avec l'adrénaline ; mais ces résultats sont, d'ailleurs, inconstants. De plus l'extrait total de surrénale n'est pas actif, et l'in-

1. L. ZUNZ, « Stoffwechselfersuche bei Osteomalacie », *Arch. f. Gynäkol.*, 1913, Bd 99, p. 145.

2. J.-E. GOLDTHWAIT, C.-F. PAINTER, R.-B. OSGOOD et F.-H. Mc CRUDDEN, « A study of the metabolism in osteomalacia », *Americ. Journ. of Physiol.*, 1905, vol. 14, p. 389.

3. Bossi, *Il Policlinico*, 6 janv. 1907.

suffisance surrénale observée en clinique ne s'accompagne pas de lésions osseuses.

Certains cas de coexistence avec un goitre ont fait songer à un trouble thyroïdien.

Plus dignes d'attention seraient les relations possibles de la maladie avec les parathyroïdes. Morel (1910) (1) a signalé la lenteur de consolidation des fractures chez les animaux parathyroïdectomisés, et constaté que, chez le jeune lapin, indépendamment de la teneur de la ration en calcium, l'ingestion de parathyroïde favorise la croissance des os. Erdheim (1911) (2) a vu qu'après la parathyroïdectomie chez le rat, le nouvel os est pauvre en calcium, la calcification de la dentine est retardée ou absente, l'émail est déficient et les fractures se produisent facilement. Il a, de plus, constaté que la transplantation de parathyroïdes amène la calcification de la dentine.

Ces recherches expérimentales, fort intéressantes, démontrent l'intervention des parathyroïdes dans les échanges de calcium, mais ne démontrent pas que l'ostéomalacie relève d'un trouble des fonctions parathyroïdiennes.

Personnellement, dans un cas d'ostéomalacie gravidique légère, mais récidivante, je n'ai obtenu nul effet thérapeutique de l'extrait parathyroïdien injecté sous la peau.

Il ne semble pas qu'on puisse admettre que, dans l'ostéomalacie, l'organisme soit atteint d'une incapacité générale de fixer les sels de chaux ; car, en dehors des os, on a pu constater notamment dans un cas d'Étienne et Dauplais, l'existence d'athérome aortique et d'un myome calcifié de l'utérus. Il s'agit donc bien d'une dystrophie de la calcification osseuse et non d'une dystrophie de la calcification générale.

Quelques auteurs ont songé à rattacher l'ostéomalacie à une cause infectieuse. Pétrone avait même avancé qu'elle était due au *Micrococcus nitrificans*. On observe chez les animaux des maladies du squelette qu'on a rapprochées de l'ostéomalacie humaine. Moussu (1903), chez le porc et la chèvre, Charrin et Moussu chez le lapin (3), ont étudié une maladie transmissible qui se caractérise par la décalcification osseuse. Morpurgo (4), chez des rats malaciques, a trouvé un diplocoque capable par inoculation de reproduire la maladie ; ce microbe aurait été retrouvé par Arcangeli dans les os d'une femme ostéomalacique.

1. L. MOREL, « Les parathyroïdes dans l'ostéogénèse », *C. R. de la Soc. de biol.*, 18 déc. 1909, t. 67, p. 780, et 29 janv. 1910, t. 68, p. 163.

2. J. ERDHEIM, « Ueber den Kalkgehalt des wachsenden Knochens und des Callus nach der Epithelkörperchenexstirpation », *Frankfurter Zeit. f. Pathol.*, 1911, Bd 7, p. 175.

3. MOUSSU, « Sur l'étiologie de la cachexie osseuse chez le porc », *Soc. centr. de méd. vétérin.*, mars 1903. — MOUSSU et CHARRIN, « Ostéomalacie expérimentale chez le lapin », *C. R. de la Soc. de biol.*, 7 mai 1904, t. 56, p. 778.

4. B. MORPURGO, « Sull' osteomalacia e sulla rachitide dei topi albini et sui rapporti pro le due malattie », *R. Accad. di Medic. di Torino*, 1905.

Basset ⁽¹⁾ a étudié les lésions d'ostéite infectieuse chez les animaux. Il semble que ces divers états morbides soient distincts de l'ostéomalacie humaine.

II

DÉPÔTS CALCAIRES

A. — *Infiltration calcaire.*

La calcification qui se fait en dehors du tissu osseux se produit surtout par le dépôt de sels calcaires, carbonate et phosphate, dans les interstices des éléments anatomiques. C'est une **infiltration calcaire** plutôt qu'une dégénérescence. Cette infiltration calcaire s'observe notamment dans les tissus scléreux, les vieux foyers inflammatoires, les parois séreuses chroniquement enflammées, les anciens infarctus, les adénopathies tuberculeuses, les cavernes et foyers de caséification, les parois kystiques, les néoplasmes. Elle se produit avec une fréquence particulière dans les foyers athéromateux des artères.

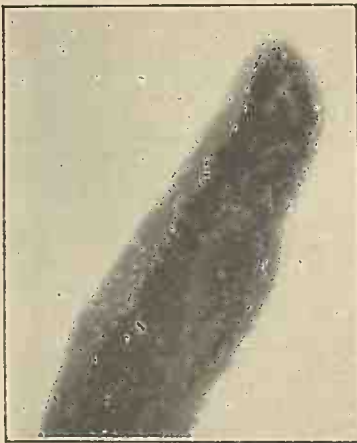


FIG. 78. — Concrétions calcaires sous-cutanées. Radiographie de l'index (J. DARIER)

Les dépôts calcaires, d'après Klotz ⁽²⁾, seraient précédés par une dégénérescence cellulaire, tuméfaction trouble ou nécrose de coagulation, qui libérerait des savons de soude, potasse et peut-être ammoniaque ; ceux-ci se combineraient aux sels de calcium en dissolution dans les humeurs et se précipiteraient ; puis l'acide gras de savon calcique serait remplacé par l'acide phosphorique et l'acide carbonique, de sorte qu'on ne trouverait plus des réactions des corps gras dans les dépôts calcaires. Barillé ⁽³⁾ attribue les dépôts calcaires de

1. J. BASSET, « Anatomie pathologique de l'ostéomalacie spontanée et expérimentale », *Arch. de méd. expériment.*, nov. 1906, p. 713.

2. O. KLOTZ, « On the presence of soaps in organism in certain pathological conditions », *Americ. Journ. of Physiol.*, 1905.

3. A. BARILLÉ, *Journ. de pharm. et de chimie*, 1910, pp. 342 et 377.

l'athérome à une oxydation diminuée, le taux réduit d'acide carbonique étant insuffisant à maintenir en dissolution les phosphates.

Sous le nom de **goutte calcaire** on a décrit une maladie caractérisée par le développement sous la peau de concrétions calcaires, apparaissant souvent dans le jeune âge, se formant d'une façon lente et sans douleur ni réaction inflammatoire. Il se produit parfois une ulcération suivie du rejet de la petite pierre et de la cicatrisation. Ces petites tumeurs siègent un peu partout sur la surface du corps, mais de préférence aux grandes articulations ainsi qu'aux doigts. Gilbert et Pollet en ont trouvé dans le scrotum. Nées dans le tissu conjonctif, elles sont formées de tissu fibreux, avec des corps réfringents disséminés dans ce tissu et parfois englobés dans des cellules géantes et mononucléaires. On trouve aussi dans le nodule fibreux de petites cavités remplies de liquide crémeux et de masses calcaires. Ces concrétions sont formées surtout de phosphate de chaux et de carbonate.

Profichet dans sa thèse, en 1900, en a réuni 7 observations et Cramer, en 1922, leur a consacré une étude (1).

D'après Vannini (1911), il y aurait rétention dans l'organisme des sels alcalino-terreux et du phosphore, tandis que l'élimination du chlore et du soufre serait augmentée. La calcémie n'était pas accrue chez une malade de Bezançon, M.-P. Weil et de Gennes (2), qui avait des concrétions aux doigts et à la face antérieure du genou, et qui était atteinte en même temps d'asphyxie locale des extrémités et de troubles sclérodermiques avec insuffisance thyro-ovarienne.

On a émis diverses hypothèses sur la pathogénie de cette singulière affection : origine parasitaire, dyscrasie, troubles endocriniens.

Elle paraît avoir quelques rapports avec la sclérodermie (Thibierge et Weissenbach, Dietschy, Weber) et peut-être avec la maladie de Recklinghausen (Rénon et Dufour).

On connaît encore d'autres variétés de tumeurs calcaires sous-cutanées :

1. G.-Ch. PROFICHET, *Sur une variété de concrétions phosphatées sous-cutanées, pierres de la peau*, Thèse de Paris, oct. 1900 ; — RÉNON et DUFOUR, « D'une forme anormale non décrite de maladie de Recklinghausen, Soc. de neurol. 7 juin 1900 », *Rev. neurolog.*, 1900, p. 517 ; — G. MILIAN, « Hygromas calcifiés et granulomes calcaires sous-cutanés », *Presse médic.*, 29 déc. 1900, p. 414 ; — P. FERNET et NAHAN, *Bull. de la Soc. franç. de dermatol.*, 13 nov. 1919 ; — GUELPA, *Soc. de méd.*, 25 juin 1921 ; — A. CRAMER, « Les concrétions calcaires sous-cutanées », *Rev. méd. de la Suisse romande*, févr. 1922, p. 111, et *Arch. méd. belges*, 1922, p. 207 ; — MERKLEN, WOLF et VALETTE, *Réun. dermatol. de Strasbourg*, 20 juillet 1924 ; — M.-P. WEIL et WEISSMANN, *Ann. de dermatol.*, déc. 1924 ; — A. GILBERT et L. POLLET, « Un nouveau cas de concrétions phosphatées calcaires sous-cutanées », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 26 juin 1925, p. 957 ; — THIBIERGE, L. SPILLMANN et WEISSENBACH, « Sclérodermie et granulations calcaires sous-cutanées », XVIII^e Congr. franç. de méd., Nancy, juill. 1925.

2. F. BEZANÇON, Mathieu-Pierre WEIL et DE GENNES, *Presse médic.*, 7 avril 1923, p. 317.

- Les *ostéomes* de la peau ;
- Les *tumeurs cutanées secondaires pétrifiées* (fibromes, épithéliomes, kystes) ;
- Les *tumeurs pierreuses des vieillards*, étudiées par Poirier, qui sont des lobules adipeux calcifiés et siègent à la face interne du tibia ;
- Les *phlébolites*.

B. — Lithiase calcaire.

Outre les infiltrations calcaires interstitielles, on peut voir se produire dans l'organisme, en dehors des tissus, dans les conduits et les cavités des muqueuses, des *dépôts calcaires*, sous forme de concrétions où domine le phosphate et le carbonate de chaux : ce sont des sables, graviers ou calculs.

Nous en avons déjà parlé à propos de la calciurie en montrant la relation de ces concrétions avec l'infection urinaire (p. 350). Rappelons aussi que la phosphaturie est surtout une calcarurie, due soit à l'acidose, soit à l'excès d'alimentation calcaire, soit à un trouble de l'élimination calcique par l'intestin, soit à un trouble nutritif constitutionnel et parfois héréditaire, comme dans le cas de von Dörmann où deux jumeaux avaient une élimination phosphatique et calcaire excessive dans l'urine et très faible dans les selles.

C'est aussi à des inflammations subaiguës ou chroniques et prolongées que paraît devoir être reportée la formation des *lithiases salivaires, pancréatique, pulmonaire*. Des incrustations calcaires peuvent renforcer, mais d'une manière accessoire, les calculs biliaires et les calculs urinaires uriques ou oxaliques. La présence des sels calcaires dans les calculs a un intérêt clinique, en ce qu'elle leur donne une opacité aux rayons X qui est précieuse pour le diagnostic.

Dans la *lithiase intestinale*, les concrétions se produisent par un mécanisme analogue. Toute irritation digestive augmente les déchets calcaires de l'intestin. Une purgation par l'aloès ou le sulfate de soude provoque, comme l'ont vu Loeper et Béchamp, chez le lapin et chez l'homme, une excrétion intestinale de 54 à 90 0/0 de la chaux ingérée, sans doute en partie parce que l'accélération de la traversée digestive empêche l'absorption et accroît la chaux résiduelle, mais aussi, pour une autre part, en raison de l'augmentation de la perte de chaux des tissus par l'intestin, comme le montrent les observations pathologiques dans lesquelles on voit l'excrétion fécale dépasser notablement la quantité ingérée. C'est un fait qu'avaient déjà noté Wright (1) dans les diarrhées, Pierallini dans la fièvre typhoïde, et dont de nombreux

1. WRIGHT, *Lancet*, 10 sept. 1896 ; — PIERALLINI, *Lo Sperimentale*, 1906, p. 59.

exemples ont été observés par Loeper et Béchamp (1) dans l'entérocôlite membraneuse, les entérites aiguës, typhoïdiques, tuberculeuses et la lithiase intestinale. On peut alors voir une excrétion calcaire de 120 à 170 0/0 de l'ingestion.

Or, dans la lithiase intestinale inflammatoire, l'excrétion intestinale est notée pour 44 et 150 0/0 par rapport à l'ingestion et dans la lithiase intestinale oxalique, pour 65 et 140 0/0. La plus grande partie de la chaux est d'ailleurs intimement mélangée aux matières; une autre est contenue dans le mucus concrété (5 à 7 0/00 de chaux), une autre enfin dans les sables et calculs (15 à 45 de chaux 0/00). Il est vraisemblable, d'ailleurs, que l'abondance des sels calcaires solubles dans le contenu de l'intestin favorise la coagulation du mucus dans la mucoorrhée.

III

SURCHARGES ET RÉTENTIONS CALCIQUES DANS LES HUMEURS

A l'état normal, comme nous l'avons vu plus haut, le squelette forme une réserve calcaire dans laquelle l'organisme déverse et accumule la chaux qui circule en excès, et dans laquelle, inversement, il peut puiser pour ses besoins quand l'absorption de chaux exogène devient insuffisante.

Mais cette régulation calcaire peut être troublée à l'état morbide et l'on peut observer des surcharges ou des pertes calcaïques.

La rétention calcaire a été observée par Loeper et Boveri (2) dans la néphrite scléreuse avec imperméabilité rénale et hypertrophie cardiaque. Elle a été étudiée par Moraczewski dans les états fébriles, où elle se produit malgré le taux plus élevé de la chaux urinaire. Elle a été signalée dans l'artériosclérose, le rhumatisme déformant, le diabète avec acidose, le myxœdème.

L'encombrement calcaire, la surcharge calcaire des humeurs, peut résulter de plusieurs conditions pathogéniques :

L'excès de chaux ingérée;

L'insuffisance de la fixation de la chaux sur le squelette;

1. M. LOEPER et G. BÉCHAMP, « Variations de la chaux intestinale dans quelques maladies de l'intestin », *C. R. de la Soc. de biol.*, 31 juill. 1909, t. 67, p. 350; — M. LOEPER, « L'élimination calcaire intestinale et la coagulation du mucus », *Ibid.*, 17 juill., p. 173; — M. LOEPER, « Les spoliations calcaires intestinales dans les entérites et les dyspepsies. Leurs conséquences et leurs traitements », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 22 juill. 1910, p. 121.

2. M. LOEPER et P. BOVERI, « La chaux et les artères », *Presse méd.*, 26 juin 1907.

L'excès de désassimilation calcique du squelette ;

L'insuffisance de l'excrétion calcique par le rein et l'intestin.

Une des conséquences principales de la surcharge calcique des hu-
meurs est la calcification des parois vasculaires. Elle se produit d'au-
tant plus facilement à la vieillesse, que les os, à cette époque de la vie,
se décalcifient et perdent après 60 ans, d'après Loeper et Boveri, de 4
à 8 0/0 de leur chaux. A cet âge aussi, l'élimination rénale se fait moins
bien : or elle est déjà, chez l'homme sain, moins facile que pour les sels
de potassium et de sodium : 100 fois moindre que pour les sels de po-
tassium, 250 fois moindre que pour ceux du sodium, d'après Loeper et
Boveri. Enfin, ce qui facilite encore le dépôt de sels calcaires dans
les parois vasculaires, c'est leur affinité naturelle pour la chaux :
celle-ci, en effet, dans ces tissus, fournit de 10 à 15 0/0 des cendres
totales.

Rien qu'en soumettant des lapins à la suralimentation calcique pro-
longée, Loeper et Boveri ont vu le cœur s'hypertrophier et doubler de
poids, sa densité monter de 1010 à 1010 et 1050 et sa teneur en chaux
devenir presque double. Chez les animaux dont la nourriture habituelle
est plus riche en chaux que chez l'homme, les parois artérielles contiennent
aussi plus de chaux : 1,40 chez la vache, 1,20 chez le lapin au
lieu de 0,40 seulement chez l'homme. La tendance aux concrétions cal-
caires des vaisseaux est aussi plus forte chez les espèces dont la nourriture
est riche en calcium que chez les autres, et en particulier chez la vache,
le cheval, le lapin, plus que chez le chien et le chat. Les dépôts calcaires
provoqués dans les artères par les agents toxiques et surtout par l'adré-
naline s'obtiennent plus aisément, dans les expériences de Loeper et
Boveri, confirmées par Étienne et Parisot (1), quand on soumet les ani-
maux à la suralimentation calcique. Aux conditions locales qui détermi-
nent la précipitation de la chaux s'ajoute donc l'action générale de
la surcharge calcique de l'organisme. La formation des dépôts uratiques
et cholestériniques donne lieu, d'ailleurs, à des considérations ana-
logues.

Il convient de noter que le taux de la calcémie est souvent aug-
menté, d'après M.-P. Weil et Guillaumin (2), chez les athéromateux,
mais d'une manière inconstante, et qu'on peut voir une calcémie normale
avec une calcification prononcée des gros vaisseaux. Selon Fritsch,
le squelette des artérioscléreux est moins riche en chaux que chez le
sujet normal et le régime aicalcaire ne saurait leur convenir.

De même dans les rhumatismes chroniques, où se font souvent des
hyperostoses et des précipitations calcaires, l'hypercalcémie, quelque-

1. G. ÉTIENNE et J. PARISOT, « Action sur l'appareil cardio-vasculaire des injec-
tions répétées d'extrait d'hypophyse », *Arch. de méd. expériment.*, juill. 1908, p. 423.

2. Mathieu-Pierre WEIL, WEISSMANN-NETTER et Ch.-O. GUILLAUMIN, *C. R. de
la Soc. de biol.*, 24 mars 1923, t. 88, p. 732.

fois rencontrée, peut faire complètement défaut (M.-P. Weil et O. Guillaumin) (1).

Dans la tuberculose pulmonaire, Looft n'a pas trouvé d'hypocalcémie (2).

IV

SPOLIATIONS CALCIQUES

Les spoliations calciques ont été étudiées par Loeper dans les *affections gastro-intestinales*, comme nous l'avons vu plus haut à propos de la lithiase intestinale. Elles se produisent en pareils cas par l'intestin. Loeper leur attribue en partie les hémorragies fréquentes et de longue durée, l'hypotension artérielle, les démangeaisons, les érythèmes, l'asthénie, l'irritabilité nerveuse, l'affaiblissement général des entérocolitiques.

Dans le *choc anaphylactique*, provoqué chez le cobaye par le sérum de cheval, Azzo Azzi (3) a trouvé que le taux du sodium, du potassium, du calcium et du magnésium est modifié, et généralement diminué. Cette différence peut atteindre 211 0/0 pour le sodium, 87 0/0 pour le potassium, 161 0/0 pour le calcium, 112 0/0 pour le magnésium (4). Cette modification n'existe pas chez l'animal préparé par une injection première, elle ne se montre qu'à l'occasion du choc.

P. Ferrier (5) avait constaté une relation directe entre la *décalcification des dents* et celle du squelette, jugée principalement par le poids et la densité du corps : il appelait cet état ostéocie. Cependant, au cours du jeûne, il est vrai peu prolongé (onze jours), Weiske, chez le lapin, n'a guère observé de changement dans la composition des dents, et même a

1. R. MARK (*Journ. of metabolic res.*, juill.-août 1923, vol. 4) a trouvé, dans le rhumatisme déformant, des taux calcémiques de 0^{sr},018 à 0^{sr},027 au lieu de 0^{sr},010 à 0^{sr},012 0/0 de calcium. Le régime pauvre en chaux s'est montré sans action. Dans un cas de diabète coexistant, l'insuline a diminué l'hyperglycémie sans modifier la calcémie.

2. A. LOOFT, « La calcémie dans la tuberculose pulmonaire », Soc. de biol. de Strasbourg, 11 avril 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 91, p. 190.

3. Azzo Azzi, « Sul contenuto di sodio, potassio, calcio e magnesio del sangue di cavia sotto il colpo anafilattico », *Arch. per le sc. med.*, 1922, vol. 45, p. 356.

4. Le sang de cobaye normal renferme :

Na	0 ^{sr} ,340	0/0
K.....	0,	227 —
Ca.....	0,	0105 —
Mg.....	0,	0045 —

5. Paul FERRIER, *Relations de nutrition entre le squelette et les dents. Odontocie, ostéocie*, Thèse de Paris, 1900.

trouvé plutôt une légère augmentation des minéraux, imputable probablement à la perte d'eau. Baraz, d'autre part, n'a pas constaté que le régime calcaire eût sur les dents la même influence que sur les os.

Il est certain que la carie dentaire appauvrit considérablement en chaux les dents : d'après C. Cohn, elle diminue les phosphates de chaux et de magnésie des $\frac{2}{3}$ et le carbonate de chaux des $\frac{4}{5}$, en augmentant la matière organique et l'eau. Siffre (1) fait remarquer qu'il n'y a pas de décalcification préalable à la carie et qu'on n'observe rien de spécial quant aux dents des tuberculeux (2).

Comme pour la plupart des décalcifications dystrophiques des os, il s'agit avant tout d'un processus local. Mais il est vraisemblable qu'une calcification défectueuse de l'organisme favorise ce processus local.

Expérimentalement, on peut provoquer une décalcification des os par des injections répétées de lactose dans les veines. C'est ce que montrent les analyses de Bonnamour et Escalon (1913) chez un lapin qui avait reçu en trois mois 378 grammes de lactose :

	Lapin normal	Lapin traité	
CaO.....	31,66	24,80	0/0 de substance sèche
MgO.....	0,60	3,04	—
P ² O ⁵	16,63	25,50	—

Dans leurs expériences sur le rachitisme des rats provoqué par les régimes carencés, Mac Collum, N. Simmonds, E.-M. Kinney et Grieves (3) ont trouvé des altérations dentaires, surtout avec des régimes déficients à la fois en protéines, calcium et facteur lipo-soluble A.

La question de la *déminéralisation des tuberculeux* a donné lieu à de nombreuses discussions.

Jules Boyer, dès 1869, attribuait un rôle important à la décalcification du tissu pulmonaire dans la phtisie et préconisait pour la guérir la poudre de carbonate et de phosphate de chaux avec un peu de bicarbonate de soude.

A. Robin a déterminé le « coefficient de déminéralisation » ou rapport

1. SIFFRE, Congr. de l'Assoc. pour l'avancement des sc., Montpellier, 1922.

2. On estimait naguère que l'ivoire et l'émail, une fois formés, ne subissaient plus de changements dans leur constitution chimique et ne pouvaient être modifiés que par une destruction locale. Mais, selon Retterer, l'émail est le dernier stade d'évolution de l'ivoire et les éléments de l'ivoire sont vivants et participent à la vie cellulaire, de sorte qu'ils peuvent ressentir l'effet des troubles généraux de la nutrition.

3. E.-V. MAC COLLUM, N. SIMMONDS, E.-M. KINNEY et C.-J. GRIEVES, *Bull. of the Johns Hopkins Hosp.*, juin 1922, vol. 33.

de l'extrait minéral à l'extrait total des urines. Il avait trouvé les valeurs suivantes (1) :

Sujet normal.....	30-32	0/0
Prétuberculose	31,5	---
Tuberculose au 1 ^{er} degré.....	36,7	---
— au 2 ^e —	33,2	---
— au 3 ^e —	29,5	---

Mais ce coefficient varie notablement suivant le régime. Chez le sujet sain, H. Labbé a relevé les variations suivantes :

Régime fortement carné.....	20,8 à 21,1
— mixte	25,4 à 30,1
— surtout végétarien	39,6 à 46,8

Aussi A. Robin a-t-il abandonné son opinion primitive sur la signification de ce coefficient.

J. Teissier (de Lyon) a beaucoup insisté sur la phosphaturie dans la tuberculose. Mais les recherches de Gouraud ont montré que les variations des éliminations phosphaturiques ont lieu chez les sujets sains comme chez les tuberculeux. Depuis, J. Teissier et Sarvonat ont observé une excrétion plus forte de l'acide phosphorique dans les poussées aiguës et pensent qu'il vient des os.

A. Robin et Bournigault avaient trouvé la chaux et la magnésie en excès dans l'urine des tuberculeux : d'autres auteurs en ont trouvé moins.

L'étude complète des bilans est beaucoup plus intéressante pour la solution de cette question, parce que le régime alimentaire a une grande influence sur l'excrétion et parce que l'excrétion n'est pas seulement urinaire mais fécale. Or elle a montré que la déminéralisation n'est nullement habituelle chez les tuberculeux. Ott, en 1901, établissant en 4 jours le bilan de la chaux et de la magnésie chez 5 phtisiques fébricitants mais bien alimentés, l'a trouvé positif. En 1903, chez 3 tuberculeux, il a constaté 2 fois une perte de ces substances et 1 fois leur fixation dans l'organisme. Mayer, en 1907, n'a pas trouvé de déperdition minérale chez 5 tuberculeux.

L'analyse du tissu pulmonaire et osseux a donné à A. Robin et Bournigault les résultats suivants :

	Matières minérales	
Poumon sain.....	12	0/00
— de phtisiques	7,9	---
Os sains	46,5	---
— de phtisiques	34,6	---

1. En soustrayant le chlore qui vient surtout des humeurs, on obtiendrait le coefficient de déminéralisation protoplasmique, dont la valeur serait diminuée au premier et au troisième degrés de la maladie.

Mais des résultats du même ordre s'observent dans toute cachexie, comme l'ont montré Weigert et Steinitz chez des enfants morts de gastro-entérite et A. Robin lui-même chez des cancéreux.

La déminéralisation, ou plus exactement la décalcification, survient sous l'influence de deux conditions, d'après Lematte : l'excès d'acide carbonique dans le sang et l'excès d'acides aminés provenant de la désintégration des tissus. Or l'excès d'acide carbonique dans le sang n'existe qu'à une période avancée de la tuberculose pulmonaire : peut-être même n'est-il pas capable de dissoudre la chaux, puisqu'on ne constate pas de décalcification chez les asystoliques, qui d'ailleurs ne se tuberculisent guère. Quant à l'intoxication acide, elle amène bien une déperdition de substances minérales et organiques, comme l'ont montré Desgrez et Violle ; mais l'urine des tuberculeux cavitaires est souvent moins acide que celle des sujets sains (Vitry) et ne renferme pas plus d'acides aminés. De plus, il faut tenir compte du régime, la suralimentation carnée augmentant l'acidité des urines.

En somme, la déminéralisation, quand elle existe, paraît secondaire à la tuberculose : c'est la conséquence commune de toutes les cachexies et l'on ne doit peut-être pas la considérer, avec P. Ferrier, comme une prédisposition à la maladie (1).

Les bons effets de la reminéralisation, par le régime et les médicaments, effets constatés par Letulle, Sergent, Rénon et beaucoup d'autres (2), sont dus à l'action stimulante des préparations phosphatées et calciques, ainsi qu'aux régimes meilleurs que la suralimentation carnée, préconisée antérieurement. D'ailleurs, les petites doses de minéraux administrés sous la forme médicamenteuse en thérapeutique, sont bien peu de chose en comparaison de celles qui sont introduites avec les aliments usuels.

MÉCANISME DE LA DÉCALCIFICATION. — La décalcification des tissus, et du squelette en particulier, relève de deux ordres de causes, générales et locales.

En fait de causes générales, il y a lieu de retenir l'insuffisance des apports calciques et phosphatés, qui épuise les réserves osseuses et diminue la masse du squelette, et les spoliations calcaires, surtout intestinales, qui sont le fait des entérites. D'autres conditions patho-

1. BLIER (Soc. de pathol. comp., 9 déc. 1924, *Rev. de pathol. comp.*, janv. 1925, p. 25) a constaté que la poule est beaucoup plus souvent tuberculeuse que le coq, ce qu'il attribue à la décalcification de la poule pondeuse pour la formation de la coquille.

2. A. ROBIN, *Congr. de Clermont-Ferrand*, 1908; *Bull. génér. de thérapeut.*, janv. et févr. 1909; *Bull. de l'Acad. de méd.*, 2 nov. 1909; *Rev. de la tuberculose*, 1910, p. 170; — M. LETULLE, *Presse médic.*, 24 mars 1909; — E. SERGENT, *Ibid.*, 24 mars 1910; — P. FERRIER, *Guérison de la tuberculose*, Paris, 1906; — A. RICHARD, Thèse de Paris, 1923.

logiques peuvent-elles encore déterminer des « fuites calcaires » capables d'appauvrir l'organisme? L'intoxication acide paraît agir de cette manière, mais on ne saurait se contenter, comme nous l'avons vu précédemment, d'invoquer un excès d'acide carbonique, dissolvant les sels calcaires des os, comme dans l'expérience de Flesch (1876) qui provoquait *in vitro* la dissolution de tous les constituants du tissu osseux de la poudre d'os en suspension dans de l'eau chargée d'acide carbonique, à la température du corps.

Rappelons que L. Blum, Delaville et van Caulaert (1) attribuent le rôle essentiel à l'acidose humorale dans la pathogénie de la décalcification : ils ont trouvé l'acidose dans l'ostéomalacie, le rachitisme, les états décalcifiants liés au diabète, à la grossesse. Dans tous ces cas, le calcium colloïdal diminue par rapport au calcium ultra-filtrable. Cette diminution du calcium colloïdal est, d'ailleurs, produite *in vitro* en faisant barboter de l'acide carbonique dans le sang.

Mais dans la plupart des dystrophies osseuses décalcifiantes, ce sont des conditions locales qui paraissent agir surtout pour diminuer la fixation de la chaux sur le squelette. Il ne semble pas qu'il y ait une incapacité générale des tissus à fixer la chaux, un diabète calcaire, comme il y a un diabète glycosique. On voit d'ailleurs souvent, dans ces maladies décalcifiantes des os, un mélange de raréfaction osseuse et de productions calcaires anormales : dans le rhumatisme chronique, l'ostéite raréfiante s'accompagne d'ostéophytes, d'infiltrations calcaires des ligaments. Il en est de même dans les arthropathies des affections nerveuses, dans la spondylose rhizomélisque. Dans l'ostéomalacie, Étienne et Dauplais ont vu se produire l'athérome aortique et la calcification d'un myome utérin.

De même, dans les infiltrations et les dépôts calcaires, des influences générales peuvent aussi s'exercer pour enrichir à l'excès les humeurs en chaux, comme nous l'avons exposé plus haut. Mais on ne peut nier que le rôle principal ne revienne aux causes locales. C'est dans des tissus préalablement lésés que se produisent les dépôts calcaires de l'athérome, des cavités pulmonaires, des foyers caséux, des parois kystiques.

V

THÉRAPEUTIQUE DÉCALCIFIANTE ET RECALCIFIANTE

Les indications que comporte la thérapeutique des états de surcharge ou de déperdition calcique sont d'ordre diététique et médicamenteux.

1. Voir p. 374.

Les aliments, d'après leur teneur en chaux, peuvent être classés en trois groupes d'après Loeper et Gouraud (1) :

Les aliments très riches en chaux (plus de 2 0/00) sont : le lait de vache, les fromages, les œufs, les oignons, les fèves, les choux verts, les pois d'Alsace et les fraises.

Les aliments moyennement riches en chaux (entre 1 et 2 0/00) sont : le lait de jument, les pois ordinaires, les lentilles, les haricots, les choux-fleurs.

Les aliments pauvres en chaux (environ de 1 0/00) sont : le pain, la viande, la cervelle, la plupart des poissons, les pommes de terre, les pois de Hollande, les asperges, les pommes, les poires, les prunes, les cerises.

Parmi les boissons, le vin, la bière, le poiré contiennent rarement plus de 0^{sr},30 de chaux par litre. L'eau de la Vanne en renferme 0^{sr},20 et certaines eaux gazeuses, comme celles de Pougues et Saint-Galmier, 0^{sr},50 au moins.

On doit, bien entendu, dans l'établissement des régimes, tenir compte, non seulement de la teneur de chaque aliment en chaux, mais encore de la proportion dans laquelle cet aliment est consommé dans un repas.

Voici à ce sujet les indications données par Loeper et Gouraud :

400-800 grammes de pain.....	donnent 0 ^{sr} ,45 à 0 ^{sr} ,70 de chaux
150-200 — de viande.....	— 0 ,19 —
3 œufs	— 0 ,10 à 0 ,15 —
200 grammes de lait.....	— 0 ,40 —
160 — de légumes secs	— 0 ,05 —
200 — de légumes verts	— 0 ,20 —
500 — de pommes de terre	— 0 ,08 à 0 ,10 —
15 — de fromage.....	— 0 ,08 —
90 — de fruits	— 0 ,02 —
150 — de bouillon.....	— 0 ,20 à 0 ,40 —

Le régime **acalcaire** que l'on doit conseiller contre les surcharges calcaires, doit donc comprendre surtout des légumes (sauf les fèves, choux verts, oignons), de la viande, des fruits. Si l'on donne un peu de lait, il devra être bouilli, si l'on donne des œufs, ils seront durcis et la viande sera, de préférence, très cuite, parce que, dans cet état, ces aliments laissent un déchet calcaire plus important que le lait et les œufs crus et la viande simplement saisis. L'eau calcaire une fois bouillie laisse aussi déposer une proportion notable de ses sels calciques.

En même temps qu'on diminue l'apport de calcium, il importe d'assurer son excrétion.

Pour faciliter l'excrétion rénale, on donnera, suivant les indications particulières, la théobromine, la digitale, le café, les petites doses d'iode

1. M. LOEPER et X. GOURAUD, « Le régime décalcifiant dans l'athérome artériel », *Presse médic.*, 4 nov. 1908.

et d'iodures. On y joindra l'ingestion d'eau abondante et de tisanes diurétiques.

Pour accroître l'excrétion intestinale, on administrera des purgatifs. Loeper et Gouraud, en tenant compte de la quantité d'eau rendue, ont constaté qu'au lieu d'une excrétion fécale de 0^{gr},40 à 0^{gr},60 de chaux par jour, une purgation de 30 grammes de sulfate de soude entraînait plus de 0^{gr},90, une purgation drastique à l'aloès de 0^{gr},80 à 1 gramme.

On a cherché à décalcifier les tissus par la médication acide et les solubilisants de la chaux : limonades acides, bicarbonate de soude. Or Loeper et Gouraud estiment qu'ils n'ont sur les foyers calcifiés qu'une action douteuse et même concluent de leurs expériences que, s'ils dissolvent la chaux précipitée dans le squelette ils produisent l'encombrement des tissus mous par les sels calciques solubilisés : les muscles, dans leurs expériences, contenaient en effet 2 fois plus de chaux qu'à l'état normal.

L'iode et les iodures, fréquemment vantés contre l'athérome, ont aussi presque toujours, dans les expériences de Loeper et Gouraud, augmenté la teneur calcaire des tissus mous (1).

Il n'en serait pas de même du bicarbonate de soude qui, à la dose de 0^{gr},10 à 0^{gr},15 par jour chez le lapin, a diminué de 1^{gr},10 à 0^{gr},90 la chaux du tissu cardio-vasculaire, sans diminuer la chaux du squelette.

Le régime recalcifant comprendra principalement le lait, le fromage, les œufs, les pois et les fèves, l'eau de Pougues ou de Saint-Galmier.

Voici un régime conseillé par Loeper :

Pain grillé	200	grammes	donnant	0 ^{gr} ,20	de chaux
Jambon maigre	75	—	—	0 ,08	—
Jaunes d'œuf (4)		—	—	0 ,10	—
Lait cuit	250	—	—	0 ,40	—
Purées.....	100	—	—	0 ,10	—
Pâtes.....	100	—	—	0 ,08	—
Fromages frais.....	15	—	—	0 ,08	—
Bouillon de légumes	200	—	—	0 ,25	—
Gâteau de riz	100	—	—	0 ,15	—
Eau de Pougues	200	—	—	0 ,35	—

On y peut ajouter de la viande crue ou peu cuite.

Au total on obtient 1^{gr},80 de chaux dont 1^{gr},20 seront probablement absorbés dans le tube digestif.

Il convient d'éviter dans ce régime l'excès des pâtes et des fruits cuits qui, déjà pauvres en chaux puisqu'ils fournissent dans une ration quo-

1. Dans la peau, la chaux passait de 0^{gr},87 à 3^{gr},28 0/00.

tidienne moins de 0^{gr},50, provoquent en outre, par les acides de fermentation qui en résultent dans l'intestin, une déperdition calcaire.

De même les ferments lactiques devront être évités. Loeper a vu l'excrétion intestinale monter de 0^{gr},30 à 0^{gr},62 par jour après un traitement de quinze jours par le bouillon lactique.

L'acide lactique, employé pour combattre les diarrhées, peut, à petites doses, faciliter l'absorption de la chaux alimentaire, mais à doses fortes et répétées, produit aussi des déperditions de chaux.

Le vinaigre sera remplacé par le citron qui produit la formation de carbonate de potasse alcalin.

Une remarque doit être faite à propos des régimes recalcifians préconisés dans la tuberculose. C'est que, la décalcification n'étant qu'un effet secondaire, il ne faut pas en faire le principe même de l'effet diététique. Supprimer les corps gras, comme on l'a conseillé d'après des vues théoriques, serait une faute chez beaucoup de malades tuberculeux qui se trouvent fort bien notamment de l'huile de foie de morue quand ils la digèrent bien. Supprimer les oranges et citrons privé aussi les malades de vitamines utiles. C'est bien plutôt à l'état général, en tenant compte de l'état des fonctions digestives, hépatiques, rénales, qu'à la déminéralisation qu'il faut songer en établissant le régime des tuberculeux.

Les médicaments qui contiennent de la chaux sont des *calcifiants directs* : ils introduisent le calcium sous des formes diverses : phosphate et biphosphate, carbonate et bicarbonate, sulfate, lactate, citrate, chlorure. Le biphosphate, le lactophosphate paraissent préférables, d'après Loeper, aux phosphates bi- et tricalcique ⁽¹⁾ et aux carbonates et, de tous les sels, le plus assimilable serait le chlorure de calcium ⁽²⁾. Toutefois ce chlorure augmenterait l'acidose à laquelle L. Blum, Delaville et van Caulaert attribuent un rôle important dans la pathogénie des décalcifications osseuses. Aussi préconisent-ils les bicarbonates de chaux, de soude et de potasse.

Le glycérophosphate de chaux est d'un usage courant, mais ne peut être introduit en injections hypodermiques.

Les sérums artificiels de Locke et de Ringer contiennent une petite quantité de chlorure de calcium et seront employés de préférence à l'eau salée physiologique chez les malades qu'on se propose de recalchifier.

Mais il ne suffit pas de faire ingérer des sels calciques pour que le cal-

1. Les phosphates de chaux comprennent :

Le phosphate monocalcique ou biphosphate de calcium $(\text{PO}_4)^2\text{CaH}^4.2\text{H}^2\text{O}$;

Le phosphate bicalcique ou phosphate neutre de calcium $(\text{PO}_4)^2\text{CaH}^2.4\text{H}^2\text{O}$; il est transformé par le suc gastrique en phosphate monocalcique ;

Le phosphate tricalcique ou phosphate basique de calcium $(\text{PO}_4)^2\text{Ca}^3$; il est employé comme neutralisant de l'acidité gastrique et antidiarrhéeque.

2. G. SÉE, *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1892, p. 313.

cium s'assimile et se fixe aux points voulus. On l'a bien vu pendant la guerre en Allemagne, où, pour prévenir les fractures et ostéopathies de famine, s'étaient fondées des « ligues du calcium » qui préconisaient l'ingestion abondante de chaux : leurs résultats se sont montrés inefficaces, et c'est la variété dans l'alimentation qui a procuré la guérison.

Aussi cherche-t-on à faciliter la fixation du calcium à l'aide de médicaments qui, sans apporter de calcium, aident à son assimilation : ce sont les *calcifiants indirects*. De ce nombre sont les préparations phosphorées (1), l'huile phosphorée, les lécithines, l'acide phosphorique, combiné ou non au phosphate de soude. On a encore conseillé la respiration d'acide carbonique sous pression, l'ingestion d'eaux gazeuses, pour aider à la formation de bicarbonates et carbonophosphates et surtout l'adrénaline dont l'action antirachitique a été démontrée expérimentalement par Sergent et Léon Binet (2).

Enfin nous avons vu à propos du rachitisme l'action des rayons ultraviolets (p. 402).

VI

LE CALCIUM DANS DIVERSES ALTÉRATIONS HUMORALES. PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE.

Nous avons étudié précédemment le rôle du calcium dans les altérations du squelette et de divers tissus. De plus, le calcium joue encore un rôle dans certaines altérations des humeurs qui engendrent divers troubles pathologiques.

A. — Troubles humoraux.

Le rôle nécessaire du calcium dans la coagulation du sang normal a suscité quelques recherches sur les conséquences qui pourraient en résulter à l'état pathologique.

Hess (3) a décrit sous le nom d'hémophilie par déficit calcique ou *hémophilie calciprive*, un cas d'hémophilie dans lequel la perte calcaire était arrêtée par l'adjonction de calcium au régime, et la coagulation du sang *in vitro* était hâtée par l'addition d'une petite quantité d'un sel de calcium. Dans l'hémophilie héréditaire, où il n'a pas trouvé de

1. FLAMINI, *Arch. di farmacol. speriment.*, 1907.

2. ÉMILE SERGENT et LÉON BINET, « Recherches sur la calcémie dans la tuberculose; l'adrénaline et la fixation du calcium », *Soc. de pathol. comp.*, 9 déc. 1924, *Rev. de pathol. comp.*, janv. 1925, p. 23.

3. A.-F. HESS, *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, nov. 1917.

modifications des échanges calciques ni du taux de la calcémie, la coagulation était, au contraire, retardée *in vitro* par l'addition de calcium.

Pour faciliter la formation du caillot sanguin, Wright (1893) (1) a préconisé contre les *hémorragies* le chlorure de calcium, que Silvestrini a employé en injections dans les veines en solution à 1 0/0, à la dose de 100 à 150 centimètres cubes. Carnot et Blamoutier (2) injectent 20 centimètres cubes d'une solution à 5 0/0.

Assimilant au processus d'extravasation sanguine celui de l'extravasation plasmatique, Wright, Netter et d'autres auteurs ont appliqué les sels de calcium, chlorure et lactate, à la thérapeutique de l'*urticaire* et des *érythèmes*, particulièrement des éruptions sériques, attribués à une diminution de la coagulabilité du sang (3). Ces effets thérapeutiques sont à la fois curatifs et préventifs. Ils s'obtiennent même quand la coagulation du sang n'est pas diminuée.

L'action des sels de calcium contre l'*urticaire* s'étend aussi à divers *prurits*. Savill, Parhon et Urechia, Bettmann (4) les ont préconisés contre le prurit essentiel, le prurit sénile, le prurit génital, le prurigo de Hebra, l'eczéma, l'herpès *gestationis*, le *strophulus*.

Expérimentalement, sur la grenouille, J. Loeb (5) a montré l'action modératrice du calcium sur l'hyperesthésie cutanée.

Bettmann a employé le lactate de calcium contre le *purpura* hémorragique; Stevens (6), le chlorure du calcium contre les engelures et les ulcères de jambe.

La conjonctivite provoquée par l'essence de moutarde a été guérie par Léo (7) au moyen d'instillations de chlorure de calcium.

Le calcium diminue dans le sang, d'après Wittkower (8), pendant le *choc anaphylactique*, tandis que les albumines, les acides aminés, l'azote résiduel, les ions H⁺ augmentent.

1. A. WRIGHT, « On methods of increasing and diminishing the coagulability of the blood with especial reference to their therapeutic employment », *Brit. med. Journ.*, 1894; « The treatment of hæmorrhages and urticarias which are associated with deficient blood coagulation », *Lancet*, 18 janv. 1896; « Notes on two cases of urticaria treated by the administration of calcium chloride », *Brit. med. Journ. of dermatol.*, 1896; « On the association of serous hæmorrhages with condition of defective blood coagulation », *Lancet*, 19 déc. 1896.

2. P. CARNOT et BLAMOUTIER, *Paris médic.*, 2 déc. 1922.

3. A. NETTER, *C. R. de la Soc. de biol.*, 10 févr. 1906, p. 263; 16 mars 1907, p. 462; 13 avril 1907, p. 572.

4. SAVILL, « On the pathology of itching and its treatment by large dose of calcium chlorid illustrative cases », *Lancet*, 1^{er} août 1896; — C. PARHON et J. URECHIA, « Note sur l'emploi du calcium dans le traitement de l'eczéma », *C. R. de la Soc. de biol.*, 16 nov. 1909, t. 63, p. 457; — BETTMANN, *Munch. med. Wochenschr.*, 22 juin 1909.

5. J. LOEB, « On the production and suppression of muscular twitchings and hypersensitiveness of skin by electrolytes », *Univ. of Chicago decennial publications*, 1902.

6. G.-A. STEVENS, *Brit. med. Journ.*, 21 juill. 1906.

7. H. LÉO, *Deut. med. Wochenschr.*, 5 janv. 1911.

8. WITTKOWER, *Klin. Wochenschr.*, 1923, p. 450.

L'injection de chlorure de calcium en même temps qu'un antigène diminuerait, d'après Cook (1), la production des *anlicorps*, qui serait, au contraire, accrue par l'injection de citrate de soude.

Le calcium augmenterait le pouvoir phagocytaire des globules blancs, d'après Hamburger.

L'action du chlorure de calcium sur l'albuminurie dite fonctionnelle, préconisée par divers auteurs, est très inconstante.

Les injections intra-veineuses de chlorure de calcium ont été conseillées contre les hémoptysies, les sueurs, la diarrhée, les vomissements des tuberculeux (2), sans parler de leur emploi comme moyen de recalification et de stimulation générale dans les diverses manifestations de la tuberculose.

B. — Troubles sécrétoires.

Comme diurétique déchlorurant et déshydratant, L. Blum conseille le chlorure de calcium à la dose de 15 grammes par jour par voie buccale, ou en injections dans les veines très lentement pratiquées, en solution à 5 0/0 et aux doses de 50 à 80 centimètres cubes. Garofeano et Bl. Lavin (3) lui préfèrent le lactate de chaux.

L'effet déshydratant des sels de calcium s'étendrait aussi, selon Blum et ses collaborateurs, aux épanchements inflammatoires de la plèvre (4).

Il est attribué par cet auteur à son antagonisme avec le sodium, auquel est attribué le rôle hydropigène. Nous avons discuté ailleurs ce mode d'action du calcium et du sodium dans les rétentions hydro-salines.

Forges et Pribam ont montré que le chlorure de calcium injecté dans les veines est diurétique. Vitry a obtenu le même effet dans des néphrites chez l'homme et Bonnamour, Imbert et Jourdan lui ont trouvé des propriétés déchlorurantes (5). Il est certain que le chlorure de cal-

1. M.-W. COOK, *Journ. of immunology*, janv. 1920, vol. 5, p. 39.

2. RIST, AMEUILLE et RAVINA, « Mode d'emploi du chlorure de calcium dans la diarrhée et les vomissements des tuberculeux », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1^{er} juill. 1921, p. 1016; — PR. MERKLEN et DUBOIS-ROQUEBERT, « Les injections intra-veineuses de chlorure de calcium contre les vomissements des tuberculeux », *Ibid.*, 24 févr. 1922, p. 349. — L. BLUM et A. LOOFT, « L'hypocalcémie dans certains états diarrhéiques. Interprétation de l'action thérapeutique des injections intra-veineuses de chlorure de calcium », *Soc. de biol. de Strasbourg*, 11 avril 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 91, p. 190.

3. L. GAROFEANO et M^{lle} BL. LAVIN, « Valeur thérapeutique et mode d'action du lactate de calcium dans les néphrites hydropigènes », *Soc. roum. de biol.*, 25 avril 1923, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1923, t. 88, p. 1238.

4. KRUMMENACHER, *Ann. de méd.*, mars 1923, p. 204.

5. FORGES et PRIBAM, *Arch. f. exper. Physiol. u. Pharmak.*, juin 1908, p. 30; — G. VITRY, « Action du chlorure de calcium sur la diurèse dans les néphrites », *Presse méd.*, 2 août 1911, — BONNAMOUR, IMBERT et JOURDAN, *Lyon méd.*, 1911.

cium n'est nullement retenu dans l'organisme quand il y a rétention de chlorure de sodium ; mais ses effets déchlorurants sont très inconstants et ne se manifestent guère qu'à des doses élevées, parfois difficiles à supporter.

De même, son action sur l'albuminurie dite fonctionnelle est très inconstante.

L'effet diurétique s'accompagne, d'après Blum, d'une concentration du sang. L'effet cardiotonique est seul produit par les petites doses, de sorte que la diurèse ne dépendrait pas de celui-ci (1).

Le calcium active la sécrétion pancréatique. Après avoir constaté que la macération de pancréas dans les solutions de fluorure de sodium, d'oxalate de potassium ou de sodium est inactive sur l'albumine coagulée, par suite de la précipitation des sels de calcium, Delezenne a reconnu que l'addition de sels solubles de calcium à la macération lui permet de digérer l'albumine. Une fois que le suc pancréatique est ainsi activé, on peut lui enlever par dialyse les sels de calcium sans lui faire perdre son activité. Ce phénomène est comparé par Delezenne à l'action du calcium sur la coagulation du sang, dans laquelle il intervient pour la formation du fibrine-ferment. Les sels de magnésium, baryum, strontium ne produisent rien de semblable. Complétant ces données, Pozerski a montré que le suc pancréatique de sécrétion, dépourvu de calcium, n'est pas protéolytique, mais que le suc sécrété sous l'action de la pilocarpine et qui renferme du calcium, possède un pouvoir protéolytique parallèle à sa teneur en calcium.

L'injection de chlorure de calcium dans le canal pancréatique d'un chien en digestion provoque une pancréatite hémorragique, remarquable par son intensité, voire même la formation d'une cavité pseudo-kystique dans l'épaisseur de la glande (Léon Binet et Pierre Brocq) ; ces deux réactions sont la conséquence d'une activation intra-canaliculaire du suc pancréatique (2).

C. — États spasmodiques.

Les manifestations spasmodiques dans les affections nerveuses ont été depuis longtemps attribuées en partie à une sorte de prédisposition morbide qu'on a parfois appelée l'aptitude convulsive. On l'exprime aujourd'hui par le terme *spasmophilie* ou diathèse spasmodique. Cet

1. LOEWENBERG, *Ann. de méd.*, févr. 1923, p. 172.

2. LÉON BINET et PIERRE BROcq, « Reproduction expérimentale de la pancréatite hémorragique avec stéato-nécrose et du pseudo-kyste pancréatique par l'injection de sels de calcium dans le canal de Wirsung », *C. R. de la Soc. de biologie*, 20 mars 1920, t. 83, p. 341.

état tient sous sa dépendance les diverses sortes de tétanie (1) : *tétanie infantile*, caractérisée par le spasme glottique dit essentiel, la contracture spontanée des extrémités et les convulsions du nouveau-né ; *tétanie parathyroéprive*, accompagnée de troubles trophiques des poils, ongles et dents et de cataracte, et se manifestant par des accès de contracture des extrémités avec attitude en main d'accoucheur ; *tétanie par hyperpnée*, comme on la voit quelquefois dans l'encéphalite léthargique (2) ; *tétanie des sténoses pyloriques et des vomissements incoercibles* ; *tétanie par ingestion exagérée d'alcalis*. Enfin il se peut que l'épilepsie dans ses manifestations diverses en soit aussi la conséquence.

Or, l'étude des échanges calciques est venue apporter à ce groupe d'états morbides des données pathogéniques fort instructives, qui établissent entre eux un lien commun.

D'après J. Loeb, l'excitabilité musculaire serait liée à un rapport précis entre les ions Ca, Na, K et Mg et serait proportionnelle au rapport $\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Ca} + \text{Mg}}$ du sang. Or, parmi ces corps, le calcium jouerait un rôle modérateur. En privant le sang de son calcium par dialyse en présence d'une solution contenant tous les autres éléments inorganiques, ce sang décalcifié, injecté dans un membre, y provoque une surexcitabilité extrême des muscles (Mac Callum).

Meltzer et Auer (3) ont vu que les sels de calcium accélèrent la rigidité cadavérique des muscles. Les sels de magnésium agissent de même en injection dans les artères, probablement en provoquant la contraction musculaire ; mais ils la retardent au contraire quand ils sont injectés dans les veines ou sous la peau. En solution isotonique à la solution saline physiologique, le magnésium injecté dans les artères retarde aussi la rigidité, contrairement au calcium.

Le rôle des parathyroïdes dans les échanges calciques (voir pp. 370 et 411) et celui qu'on lui attribue dans la pathogénie de la tétanie ont conduit Mac Callum (4) à rechercher ce que devient le calcium dans la tétanie expérimentalement provoquée par l'ablation de ces glandes. Contrairement à l'opinion de Stöltzner, qui attribuait la tétanie à une intoxication calcique, le calcium diminue dans le sang et le cerveau (5), son élimination s'accroît par l'urine et les matières fécales, en même

1. Voir la thèse très documentée de R.-A. TURPIN, *La tétanie infantile*, Paris, 1925.

2. L.-F. BARKER et T.-P. SPRUNT, *Endocrinol.*, 1^{er} janv. 1922 ; — S.-V. HASS, *Arch. of Ped.*, 1921, p. 785 ; — H. Grace ANDERSON et Stanley GRAHAM, « Some factors concerned in the ætiology of tetany in children », *Quart. Journ. of med.*, oct. 1924, p. 62.

Dans un cas avec hyperpnée et contracture des doigts en flexion, j'ai vu le chlorure de calcium faire disparaître ces deux symptômes.

3. J. MELTZER et J. AUER, *Journ. of experim. Med.*, 1908, p. 45.

4. Mac CALLUM et C. VÖGTLIN, *Journ. of exper. Med.*, 1909.

5. La teneur en chaux du cerveau desséché a été trouvée, dans la tétanie, de 0,03 à 0,05 0/0, au lieu de 0,05 à 0,08 à l'état normal.

temps que l'excrétion urinaire de l'azote et de l'ammoniaque, signe d'une intoxication acide (1).

Rohmer, ayant observé que, chez le nourrisson spasmophile, l'ingestion de phosphate disodique déclenche les accès convulsifs et abaisse la calcémie, ce qu'elle ne fait pas chez le nourrisson normal, pensa qu'il y a dans la tétanie un trouble régulateur de la calcémie (2).

Cependant on n'a pas toujours trouvé une diminution de la calcémie dans la tétanie expérimentale (3). Il est possible qu'une augmentation relative du potassium et du sodium intervienne, et peut-être encore de l'ammonium.

Aussi une autre théorie de la tétanie parathyroïdoprive a-t-elle pour base l'action toxique d'un poison tétanisant du thymus que les parathyroïdes neutraliseraient (4). Ce poison, d'après Paton (5), serait constitué par la guanidine, la méthylguanidine et ses dérivés, qui seraient en proportion anormale dans le sang et qui possèdent un pouvoir tétanisant (6).

Dragstedt (7) a constaté que, chez les chiens privés de parathyroïdes, le régime de la viande, qui accroît les produits de protéolyse, favorise la tétanie.

Mais ces deux théories pathogéniques ne s'excluent pas absolument, car Luckardt et Goldberg (8) ont pu préserver de la tétanie, malgré un régime riche en viande, des chiens privés de parathyroïdes en leur faisant ingérer du lactate de chaux. Il est vrai que d'autres moyens peuvent aussi prévenir cette tétanie expérimentale, par exemple l'injection fréquemment renouvelée de solution de Ringer sans calcium, dans les recherches de Luckardt et Rosenblom. Peut-être enfin, comme le pense Kümmer, (9), le déficit du calcium facilite-t-il la pénétration des poisons aminés dans les cellules nerveuses.

Ajoutons qu'une autre théorie de la tétanie invoque un déséquilibre des acides et des bases consistant en un excès de bicarbonate dans le

1. D'après P. TRENDELENBURG et W. GÖBEL (*Arch. f. experim. Pathol. und Pharmak.*, 1921, Bd 87, p. 171), le sérum d'un chat rendu tétanique exerce sur le cœur de grenouille la même action paralysante qu'un liquide artificiel sans calcium, et le même sérum récalcifié se comporte comme un sérum de chat normal.

2. P. ROHMER et P. WÖRINGER, « L'action du phosphate de soude sur la calcémie du nourrisson », *Soc. de biol. de Strasbourg*, 12 juill. 1923, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 89, p. 573; — P. ROHMER et H. ALLIMONT, « Le métabolisme du calcium et du phosphore du nourrisson bien portant et spasmophile sous l'action du phosphate de soude », *Ibid.*, p. 577.

3. MEYENBERG et Mac CANN, *Journ. of biolog. Chem.*, août 1922, vol. 47, p. 547.

4. E. UHLENHUTH, *Journ. of gen. Physiol.*, janv. 1919, p. 315.

5. N. PATON, *Journ. of exper. Physiol.*, 1917, vol. 10, p. 203; *Edinburgh med. Journ.*, oct. 1924.

6. WANATABE, *Journ. of biolog. Chem.*, 1918, vol. 33, p. 253 et 531.

7. DRAGSTEDT, « The pathogenesis of parathyroid tetany », *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 4 nov. 1922, vol. 79, p. 1593.

8. LUCKARDT et GOLDBERG, « Preservation of the life of completely parathyroidectomised dogs », *Ibid.*, 13 janv. 1923, vol. 80, p. 79.

9. KÜMMER, *Rev. méd. de la Suisse romande*, 1917, t. 37, p. 429.

sang. L'alcalinité du sang s'accompagne d'une diminution du calcium ionisé dans l'accès de tétanie infantile.

Mais on s'est demandé s'il ne s'agirait pas alors d'une diminution relative du calcium dans le sang par rapport au potassium et au sodium antagonistes. Greenwald (1), ayant provoqué des convulsions avec divers sels de sodium (bicarbonate, carbonate, sulfate, chlorure), incrimine la toxicité du sodium, ou plus exactement l'excessive concentration du plasma en sodium.

On a encore invoqué un déséquilibre entre les diverses formes sous lesquelles se trouve le calcium dans le sang : ions libres, sels non dissociés et liaisons colloïdales. Pour Freudenberg et György, l'augmentation du rapport $\frac{\text{CO}^3\text{NaH}}{\text{CO}^3\text{H}^2}$ diminuerait les ions libres et augmenterait le calcium colloïdal ; les dérivés protéiques restreindraient l'union du calcium avec les colloïdes. Orgler (2) estime que c'est l'excès d'acide phosphorique qui, dans la tétanie par parathyroïdectomie, par injection de guanidine ou par polypnée, appauvrit les tissus en calcium en formant des sels calciques aux dépens des ions Ca (3). Howland admet aussi l'abaissement de la concentration en ions Ca.

Ces théories ne sont pas inconciliables. Dans tous ces états morbides, on constate dans le sang un déséquilibre acido-basique dans le sens de l'alcalose et une diminution du calcium qui en est la conséquence. Toutefois, c'est le déficit du calcium ionisé, des ions Ca libres, qui agit, plutôt que le calcium total du sang. Cette alcalose se produit soit par déperdition exagérée d'éléments acides, dans l'hyperpnée qui chasse un excès d'acide carbonique, dans la sténose pylorique et les vomissements incoercibles qui soustraient au sang beaucoup d'acide chlorhydrique, soit par apport exagéré d'éléments basiques, comme dans le cas d'absorption excessive de bicarbonate de soude ou de phosphate disodique.

Cette alcalose détermine un état d'hyperexcitabilité névro-musculaire qui facilite, sous diverses influences, le déclenchement d'accidents spasmodiques. La guanidine est peut-être une de ces influences.

La thérapeutique confirme ces données. Comme l'a montré A. Netter, la tétanie des nouveau-nés, le spasme de la glotte, la laryngite striduleuse sont efficacement combattus par le chlorure de calcium. Parhon et Urechia (4) ont obtenu de même la sédation de la tétanie expérimentale.

1. GREENWALD, « The supposed relation between alkalosis and tetany », *Journ. of biolog. Chem.*, oct. 1922, p. 285.

2. ORGLER, « Ueber die Beziehungen des Chemismus des Organismus zur Tetanie », *Deutsch. med. Wochenschr.*, 28 juill. 1922, n° 30.

3. Binger a produit chez le chien la tétanie par injection de fortes doses de phosphates neutres ou alcalins, mais non par injection de phosphates acides qui abaissent de même le calcium du sang.

4. C. PARHON et C.-S. URECHIA, Congr. de Genève-Lausanne, août 1907, et « Note sur l'influence exercée par le chlorure de calcium et l'iodure de sodium sur

Stone ⁽¹⁾ a même vu guérir le tétanos par le lactate de calcium et l'on a aussi employé contre cette maladie le chlorure de calcium en injections intra-veineuses.

Le chlorure d'ammonium est également efficace contre la tétanie, ainsi que l'inhalation de mélanges gazeux enrichis en acide carbonique. La lumière des lampes à quartz, riche en rayons ultra-violet, si active contre le rachitisme, qui est parfois associé à la spasmophilie, fait également disparaître celle-ci. Or, tous ces moyens thérapeutiques ont pour effet commun d'élever dans le sang le taux du calcium ionisé.

D. — Action cardio-tonique.

Le calcium accélère la contraction cardiaque. Sidney-Ringer ⁽²⁾ a démontré cette action cardio-tonique sur le cœur de grenouille : les battements arrêtés par le lavage à l'eau salée reprennent par lavage avec des liquides renfermant des sels de calcium. Il suffit pour cela d'une solution de chlorure de calcium à 1 0/000. Les sels de potassium exercent une action contraire.

Busquet et Pachon ⁽³⁾, étudiant le rôle du calcium dans le fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur, ont pu maintenir le pouvoir d'arrêt de vague sur le cœur avec des doses infimes de calcium (1 de chlorure de calcium pour 75.000 d'eau salée physiologique). Les sels de sodium décalcifiants (fluorure, carbonate, oxalate, citrate) exercent une action empêchante.

D'après les recherches de Kutkewitsch ⁽⁴⁾, le calcium élève la tension sanguine par son action cardiaque ; le strontium agit dans le même sens, mais par action vasculaire ; tous deux produisent une bradycardie secondaire.

Cette action cardio-tonique du calcium a été mise à profit en thérapeutique par Lauder-Brunton qui conseillait contre l'asthénie cardiaque le chlorure de calcium aux doses de 0^{gr},30 à 0^{gr},60 toutes les quatre heures. A petites doses on l'a utilisé en injection intra-veineuse pour seconder l'effet de la digitale et de la strophanthine ⁽⁵⁾.

les phénomènes convulsifs, etc. », Réun. biol. de Bucarest, 19 mars 1908, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 64, p. 622.

1. STONE, *Klin. therapeut. Wochenschr.*, 1909, p. 611.

2. SIDNEY-RINGER, *Brit. med. Journ.*, 1885.

3. BUSQUET et PACHON, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1908.

4. K. KUTKEWITSCH, *Arch. f. die ges. Physiol.*, 1910, Bd 139, p. 487.

5. LAUDER-BRUNTON, *Brit. med. Journ.*, 16 mars 1907 ; — J. BARR, *Ibid.*, 23 mars, p. 717 ; — G. SINGER, *Therap. Halbmonatschr.*, 15 déc. 1921 ; — DANIELOPOLU, DRAGANESCO et COPEANU, *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Bucarest*, févr. 1922.

Hédon et Fleig (1) ont montré que le calcium excite le péristaltisme intestinal.

D'après Gardella (2), le calcium exerce une action dépressive sur la respiration.

Le calcium exerce une action stimulante sur la nutrition. Selon Vimmer (3), le chlorure de calcium augmente l'excrétion de l'azote, du phosphore, du soufre et du chlore par l'urine, mais l'augmentation de l'appétit qu'il provoque compense ces pertes.

J. Loeb a montré que l'œuf d'oursin fécondé meurt dans une solution de chlorure de sodium, mais se développe si l'on y ajoute 2 0/0 de chlorure de calcium.

E. — Affinités et antagonismes du calcium.

Certains sels toxiques ont une toxicité en rapport avec leurs pouvoirs décalcifiant et anticoagulant. C'est ce qu'a reconnu Sabbatani (4) qui classe au premier rang, par ordre de toxicité et d'affinité pour l'ion calcium, les fluorures, oxalates et métaphosphates ; au second, les carbonates et phosphates ; au troisième, les bicarbonates et sulfates.

C'est à l'action décalcifiante des phosphates di- et trisodique que Busquet et Pachon attribuent la toxicité de ces sels sur le cœur en circulation artificielle. Si les phosphates injectés dans les veines sont inoffensifs, c'est parce que l'acide carbonique du sang veineux empêche la précipitation du calcium par ces phosphates.

L'antagonisme du calcium et du magnésium se manifeste dans maints phénomènes biologiques. Meltzer et Auer, en injectant des sels de calcium dans les veines, ont pu supprimer les effets inhibiteurs du magnésium, qui consistent en : paralysie respiratoire, paralysie motrice généralisée, perte des réflexes, anesthésie générale, perte de conscience, dépression de l'action cardio-inhibitrice du vague, hypotension. Ils ont aussi constaté que le calcium est sans action sur les effets du strontium.

Le calcium, le strontium et le baryum ont des actions physiologiques voisines, mais avec des degrés dans leurs effets respectifs. Par contre, le calcium est l'antagoniste du potassium et du sodium, et cet antagonisme, d'après Busquet (5), n'est pas une simple neutralisation chimique, mais un antagonisme physiologique.

1. E. HÉDON et C. FLEIG, « Sur l'entretien de l'irritabilité de certains organes séparés du corps par immersion dans un liquide nutritif artificiel », *C. R. de la Soc. de biol.*, 25 juill. 1903, p. 1105.

2. E. GARDELLA, *Arch. ital. de biol.*, 1908, p. 84.

3. VIMMER, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1878.

4. SABATTANI, *Arch. ital. de biol.*, 1906, p. 361 ; — MATHEWS, « The toxic and antitoxic action of salts », *Amer. Journ. of physiol.*, 1905.

5. H. BUSQUET, *C. R. de la Soc. de biol.*, 13 mai 1922, p. 1010.

A l'état normal, la fixité du rapport $\frac{K}{Ca}$ est nécessaire, plutôt que celle des taux absolus de l'un ou l'autre élément. Il est sensiblement égal à 2 dans le plasma humain. Dans la tétanie expérimentale par thyroïdectomie chez le chien, il augmente considérablement, passant de 3,8 et 5,2 à 16 et 23 ; de même dans l'intoxication mortelle par l'oxalate de soude (1).

Un équilibre semblable paraît nécessaire entre la somme du sodium et du potassium et celle du calcium et du magnésium. Le rapport $\frac{Na + K}{Ca + Mg}$ est normalement de 29 à 31 ; chez les animaux parathyroïdectomisés, il monte à 40,2 et 52,8 (2).

Nous avons étudié ailleurs la théorie de Léon Blum sur le déplacement de l'ion Na par l'ion Ca dans les sérosités (p. 265).

Nous ferons mention ailleurs des relations entre la croissance des tumeurs et leur teneur relative en calcium et potassium (p. 517).

Certaines expériences ont montré que les sels de chaux diminuent la perméabilité des cellules à certaines substances : ils rendent les cellules des spirogyres imperméables au chlorure de sodium (3), empêchent l'action de la quinine sur les glandes, et de la muscarine sur le cœur (4). L'addition de calcium s'oppose à l'action hémolytique de la saponine, imperméabilise les muscles pour la guanidine (5).

F. — Médicaments calciques.

L'oxyde de calcium ou chaux vive a des propriétés caustiques que la thérapeutique utilise, en l'associant à la potasse, sous la forme de la pâte de Vienne.

L'eau de chaux est employée comme antidiarrhéique.

Le carbonate de chaux (craie préparée), le phosphate tricalcique sont donnés pour neutraliser l'acidité gastrique.

De nombreuses eaux minérales renferment en proportions assez notables des sels calciques :

1. GROSS et UNDERHILL, *Journ. of biolog. Chem.*, sept. 1922. vol. 54, p. 118 ; — GROSS, *Ibid.*, avril 1923, p. 787.

2. F. WINKLER, *Wien. med. Wochenschr.*, 1913, n° 47.

3. OSTERHOUT, *Science*, 1911, vol. 34, p. 187.

4. LOEWI et ISHIZAKA, *Centralbl. f. Physiol.*, 1905, Bd 19, p. 593.

5. FURNER, *Arch. of experim. Pathol.*, 1907, vol. 58, p. 1.

Eaux sulfatées calciques

Vittel (Grande source), (sulfate de chaux)	0,6		
— (source Hépar).....	1,4	et bicarbonate de chaux.	0,45
Contrexéville	1,57	—	0,4
Martigny	1,6	—	0,27
Capvern (Hount-Caout)	1,12		
— (Bouridé)	0,5		
Aulus	1,7		
Bagnères-de-Bigorre (source Salies) ..	1,8		
Dax.....	0,5		
Ussat	0,7		
Saint-Amand	0,6		
Hamam R'hira.....	1,4		
Louèche	1,4		
Bath.....	1,3		

Eaux bicarbonatées calciques

Pougues (source Saint-Léger)	2
— (— Alice).....	2
Lamalou (bicarbonate de chaux).....	0,75
Évian.....	0,282
La Roche-Posay.....	
Soultzmatt.....	0,75
Neuenahr	0,7

Eaux chloro-sulfurées

Uriage (sulfate de chaux).....	3
--------------------------------	---

Eaux chloro-sulfatées

Brides	1,7	et bicarbonate de chaux.	0,45
Saint-Gervais.....	0,75		

Eaux sulfurées calciques

Enghien (sulfure de calcium et de magnésium).....	0,117
---	-------

CINQUIÈME DIVISION

MAGNÉSIUM

I

RÉPARTITION DU MAGNÉSIUM DANS L'ORGANISME

Le magnésium prend part à la constitution des tissus végétaux et animaux (1).

Chez les végétaux, il se trouve à l'état d'oxydes et de peroxydes facilement réductibles ; il favorise l'absorption d'acide carbonique et l'excrétion d'oxygène et par là est un facteur important de la fonction chlorophyllienne. Il s'accumule en réserve dans les feuilles et les fruits, en fixant de l'acide phosphorique.

Chez les animaux, il existe dans les tissus et dans les humeurs. C'est principalement dans les tissus riches en nucléines qu'il se rencontre : les organes à fonction très différenciée sont particulièrement riches en acide phosphorique, potassium et magnésium. Le squelette renferme, sans doute, une proportion importante de la magnésie contenue dans l'ensemble de l'organisme ; mais si l'on compare les proportions relatives de chaux et de magnésie dans les différents tissus, on voit qu'elles ne sont nullement parallèles. Tandis que la chaux existe surtout dans les tissus de soutien, où elle prédomine de beaucoup sur la magnésie, au point que le rapport de la magnésie à la chaux atteint la valeur de 40, cette prédominance s'atténue considérablement dans les viscères (rate 7,5 ; foie 3,6 ; rein 1,8), et la magnésie l'emporte dans les muscles et le cœur, dans le cerveau, les surrénales. Les globules sanguins renferment un peu plus de magnésie que de chaux ; le sérum, beaucoup plus de chaux (Voir p. 360).

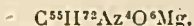
Dans le cerveau, la substance grise contient beaucoup plus de magnésium (0,060 à 0,230 0/00) que la blanche (0,005 à 0,007). Dans le sang, les 387 grammes de globules de 1.000 grammes renferment 0^{gr},086 de

1. Cf. DUBARD et VOISENET, « L'alimentation et la minéralisation magnésienne. Dolomiurie et ses variations », *Journ. des praticiens*, 1^{er} mai 1920, p. 274.

phosphates magnésiens, et les 603 grammes de plasma, 0^{gr},330. La lymphe en contient à peu près autant que le plasma. Les sucs pancréatique et entérique renferment du magnésium, et il paraît exister un rapport entre l'activité des enzymes digestifs et leur teneur en magnésium.

La chlorophylle des plantes renferme les mêmes noyaux fondamentaux que l'hémoglobine, mais le magnésium y tient la place du fer. Elle fournit une étioporphyrine identique à celle qui dérive de l'hémoglobine. La phylloporphyrine de Schunck et Marchlewski ressemble beaucoup à l'hématoporphyrine.

La formule de la chlorophylle, d'après Willstatter, serait :



Elle donne au spectroscope plusieurs bandes entre B et C et à gauche de D dans le rouge, à droite de D entre le jaune et le vert, et dans le vert; elle absorbe toute la partie droite du spectre à partir de F. La bande la plus caractéristique, ou raie de Brewster, est la première (1).

Comme le calcium, le magnésium existe dans l'organisme sous trois formes : sels, composés semi-organiques facilement dissociables, et composés organiques; mais, plus que le calcium, il se prête à la formation de ces complexes organiques.

II

ENTRÉES ET SORTIES DU MAGNÉSIUM

Introduit dans l'organisme avec les aliments, le magnésium est fourni surtout par les céréales, notamment le blé, par la viande, et probablement aussi les eaux de boisson. Le pain de froment en contient 3 fois plus que de calcium.

Teneur des aliments en magnésie (d'après BUNGE, pour 100 de parties sèches)

Lait de vache.....	1,20
— de femme	0,05
Jaune d'œuf	0,06
Blanc d'œuf	0,13
Viande de bœuf	0,15
Cervelle	0,24
Froment	0,14
Pomme de terre.....	0,19
Pois.....	0,22

1. WILLSTAETTER et STOLL, *Untersuchungen über Chlorophyll*, Berlin, 1913; — A. CASTELBON, *Contrib. à l'étude de la chlorophylle au point de vue chimique et thérapeutique*, Thèse de Paris, 1921.

ÉCHANGES MINÉRAUX

Teneur des cendres de pomme de terre et de froment en acide phosphorique, chaux et magnésie

	P ² O ⁵	CaO	MgO
Froment	62,59	1,97	6,60
Pomme de terre.....	11,91	3,36	13,58

Le magnésium s'élimine par les urines et les matières fécales. Avec un régime plus riche en magnésium, l'excrétion augmente par l'intestin. En fonction du régime, les variations de son excrétion se rapprochent de celles de l'urée, et en cela différent de celles du calcium.

Élimination comparée du magnésium par l'urine et les matières fécales (d'après BERTRAM)

	Urine	Matières fécales	
Homme	36 à 46	53 à 61	0/0 de la quantité ingérée.
Chien	65	35	—
Herbivores	25 à 29	63 à 82	—

Le rapport de la magnésie à la chaux éliminée est d'environ $\frac{2}{3}$ au régime ordinaire.

Voici quelques données empruntées à Dubard et Voisenet sur l'élimination urinaire de la magnésie en vingt-quatre heures :

	P ² O ⁵	CaO	MgO
Homme de 48 ans.....	2 ^{sr} ,34	0,448	0,29
Femme de 38 ans	2,04	0,31	0,22
Enfant de 10 ans	2	2,22	0,18
Jeunes sujets en voie de croissance (moyenne)		0,40	0,22
Adultes (moyenne).....		0,38	0,35
Après 50 ans (moyenne)		0,39	0,26

Dans le jeûne, d'après Fr. Müller et J. Munk, l'intestin élimine 0^{sr},006 à 0^{sr},010 de magnésium par jour et le rein 10 à 20 fois plus.

A l'état pathologique, le rapport de l'excrétion de la magnésie à celle de la chaux peut se modifier et tendre à s'inverser. Dubard et Voisenet ont fait les constatations suivantes :

	P ² O ⁵	CaO	MgO
Cancer gastrique	2 ^{sr} ,10	0 ^{sr} ,252	0 ^{sr} ,22
Tuberculose lente.....	1,13	0,51	0,045
— fibreuse	2,60	0,48	0,056
Obésité	4	0,42	0,184

Dans le cancer, il y avait une désassimilation phospho-magnésienne ; dans la tuberculose, après une perte magnésienne, il y aurait une économie ; dans l'obésité, malgré la phosphaturie, il y avait diminution de la perte magnésienne.

Chez des neurasthéniques, ces auteurs ont trouvé :

	P ² O ⁵	CaO	MgO
Homme de 40 ans.....	2 ^{sr} ,76	0 ^{sr} ,22	0 ^{sr} ,31
Femme de 38 ans.....	2 ,14	0 ,33	0 ,30

III

RÔLE DU MAGNÉSIUM DANS L'ORGANISME

Le rôle du magnésium dans l'organisme est tout différent de celui du calcium. Il ne paraît pas concourir comme ce dernier à la solidité du squelette : nous avons vu, en effet, que dans les maladies accompagnées d'une décalcification, les os ont une teneur moindre en chaux, mais plus élevée en magnésie et en matière organique. Dans les expériences de Chossat, un régime pauvre en chaux et relativement riche en magnésie donnait lieu à la fragilité des os.

D'autre part, tandis que les sels de calcium sont hémostatiques, ceux de magnésium, comme l'ont observé V. Henry et M^{lle} Cernovodéanu, sont hémolytiques.

Nous avons vu précédemment que l'action du magnésium est opposée à celle du calcium dans la rigidité cadavérique des muscles, et que le calcium combat les effets inhibiteurs du magnésium (pp. 429 et 433).

Widal et Lemierre ont vu la rétention du sulfate de magnésie donné à haute dose provoquer une rétention secondaire du chlorure de sodium avec œdème.

IV

LE MAGNÉSIUM EN THÉRAPEUTIQUE

Delbet a préconisé comme liquide cytophylactique, pour le lavage et le pansement des plaies, une solution de chlorure de magnésium.

Le sulfate de magnésie injecté dans les veines produit des paralysies des muscles, du myocarde, des terminaisons nerveuses motrices, des

centres nerveux. Il abaisse la température du corps, probablement en agissant sur les centres thermo-régulateurs. Injecté sous la peau, chez l'homme, en solution à 25 0/0, il provoque le sommeil.

On l'a utilisé dans le traitement du tétanos, pour supprimer les contractures, en cherchant à obtenir la paralysie des terminaisons motrices, analogue à celle du curare, sans que se manifestent la paralysie du cœur et celle de la respiration. On l'a injecté, à cet effet, dans le canal rachidien à la dose de 2 centimètres cubes de solution à 25 0/0. Mais l'injection veineuse, pratiquée lentement, d'une solution à 3 0/0, paraît préférable. Ses effets toxiques, s'ils surviennent, peuvent être combattus par l'injection d'une solution de chlorure de calcium à 5 0/0.

Sous les formes d'oxyde (magnésie calcinée), d'hydrate (magnésie hydratée), d'hydrocarbonate (magnésie blanche, magnésie anglaise), le magnésium est employé en thérapeutique comme antidyspeptique pour combattre l'hyperchlorhydrie.

Les sulfate et citrate de magnésie sont purgatifs : leur action est due à ce que, à dose suffisante pour qu'ils ne soient pas transformés totalement dans l'estomac en chlorure de magnésium, ils sont transformés dans l'intestin en bicarbonate de magnésie. Le sulfate de magnésie est particulièrement employé comme cholagogue, pour provoquer l'évacuation de la bile vésiculaire dans l'épreuve de Meltzer-Lion.

Le talc est un silicate de magnésie, utilisé comme poudre inerte, à l'extérieur et aussi, comme antidiarrhéique, à l'intérieur (Debove).

La magnésie et le silicate de magnésie ont été préconisés dans le traitement des cancers par Jules Regnault (de Toulon) (1).

Eaux minérales magnésiennes

Montmirail	sulfate de magnésie	14
Uriage	—	3
Châtel-Guyon	chlorure de magnésium	1,6
Brides	sulfate de magnésie	0,53
Saint-Amand	—	0,3
Bagnères-de-Bigorre	—	0,4
Ussat	—	0,19
Vittel (source Hépar)	—	0,8

Eaux minérales sulfatées sodiques et magnésiennes (voir p. 506)

La chlorophylle, bien qu'elle passe en partie dans les excréments, a été conseillée dans ces derniers temps contre les anémies à cause de son analogie de constitution avec l'hémoglobine, parce qu'elle pourrait fournir des fragments pyrroliques utilisables pour la synthèse de ce pigment ferrugineux.

1. J. RÉGNAULT, « La magnésie et ses sels dans le traitement du cancer », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 9 juill. 1918, p. 29.

DUBARD, « Reminéralisation phospho-magnésienne et cancer », *Bull. de l'Association. franç. pour l'étude du cancer*, 20 déc. 1920, p. 370.

SIXIÈME DIVISION

FER

CHAPITRE PREMIER

PHYSIOLOGIE

Malgré l'importance physiologique du fer, qui joue un grand rôle dans les oxydations, on connaît mal les particularités de son passage et de sa fixation dans l'organisme. La cause en est surtout dans la difficulté de doser les petites quantités qui s'en trouvent dans les urines et les matières fécales qui l'éliminent, et dans la difficulté qui en résulte d'établir des bilans rigoureux.

La quantité totale de fer contenue dans l'organisme est évaluée entre 3 grammes et 3^{gr},50.

I

LE FER ALIMENTAIRE

Le fer est fourni à l'organisme par les aliments qui le lui apportent probablement toujours sous une forme organique, moins simple que la ferrine et plus simple que l'hématine.

Dans la chair musculaire, il se trouve à l'état d'*hémoglobine musculaire*, dans le sang des vertébrés à l'état d'*hémoglobine globulaire*; dans le jaune d'œuf et le lait à l'état de nucléo-albumine appelée *hémalogène* (1). Dans les végétaux, la chlorophylle, quoique très voisine de l'hémoglobine par sa constitution, ne renferme pas de fer, mais du magnésium.

1. Composition de l'hémalogène, d'après BUNGE : C 42,19; H 6,08; Az 14,7; O 31; S 0,55; Ph 5,19; Fe 0,29.

L'hémoglobine contient 340 milligrammes de fer pour 100 grammes.

Les aliments particulièrement riches en fer sont : la viande rouge, le jaune d'œuf, les légumes verts (épinards, choux, asperges fraîches), les fruits rouges. Les aliments très pauvres en fer sont le lait, le riz, la farine de froment finement blutée.

Le vin rouge est riche en fer.

Teneur en fer de quelques aliments frais (BOUSSINGAULT) 0/0

Viande de boucherie	37 ^{mgr} ,5	Pain blanc	4 ^{mgr} ,8
Sang de porc	63 ,4	Haricots blancs.....	7 ,4
Viande de veau.....	2 ,7	Lentilles.....	8 ,3
Chair de poisson.....	7 ,5	Pommes de terre.....	6 ,6
Œuf de poule.....	5 ,7		

Teneur en fer de quelques aliments 0/0 de parties sèches (BUNGE)

Sang de porc	622 milligr.	Pommes de terre.....	6 ^{mgr} ,8
Jaune d'œuf	10 à 24	Lentilles.....	6 ,4
Viande de bœuf	17 à 25	Haricots blancs.....	8 ,3
Lait de vache.....	2,3	Carottes	8 ,6
— de femme.....	2,3 à 3,2	Seigle.....	4 ,9
Blanc d'œuf	traces	Froment	5 ,5
Farine de froment.....	1,6	Riz.....	1 à 2,5
Son de froment	8,8	Pommes	13
Pain blanc.....	1,3	Poires	2
Choux (feuilles jaunes in- térieures)	4,5	Cerises (pulpe).....	10
Choux (feuilles vertes extérieures)	17	Fraises	9
Épinards	36	Noisettes (pelées).....	4 ,3
Asperges.....	20	Amandes (pelées).....	4 ,9
Pois.....	6,4	Figues	3 ,7

Dans la ration moyenne d'un habitant de Paris, on trouve environ 0^{gr},183 de fer (en Fe²O³) :

		Matières minérales	Fe ² O ³
Légumes verts	300 gr. contenant	4 ^{gr} ,33	0 ^{gr} ,099
Pain	500 —	4 ,75	0 ,020
Fruits	300 —	1 ,47	0 ,020
Viande	280 —	3 ,19	0 ,014
Pommes de terre	100 —	1 ,09	0 ,011
Légumes secs	30 —	1	0 ,010
Œuf.....	35 —	0 ,23	0 ,008
Lait.....	195 —	0 ,89	0 ,0004
		<hr/> 16 ^{gr} ,95	<hr/> 0 ^{gr} ,824

Il est certain que cette quantité n'est pas entièrement absorbée.

La quantité de fer éliminée quotidiennement serait de 30 milligrammes.

L'urine élimine de 1 à 8 milligrammes de fer par jour : 1 à 3 d'après Gottlieb, 8 d'après Jolly et Winkler.

Le fer urinaire n'augmente pas après ingestion de fer minéral, mais il augmente, selon Busch, après ingestion d'hématogène, d'hémoglobine et d'hématine. Il augmente aussi dans divers états morbides : néphrites, maladies du sang, diabète, d'après Neumann et Mayer.

Quant aux matières fécales, elles éliminent, avec une alimentation normale, d'après Guillemonat, 16 à 29 milligrammes de fer ; au jeûne, d'après Fr. Müller, de 7 à 8 milligrammes ; au régime lacté, d'après Hösslin, de 9^{mg}, 9 à 11,5. Mais il y aurait lieu de distinguer le fer alimentaire résiduel, non utilisé, du fer véritablement éliminé par l'intestin.

La quantité de fer nécessaire à l'organisme humain est évaluée par Boussingault à 60 à 80 milligrammes par jour ; par Albu et Neuberg à 60 milligrammes.

D'après la quantité de bilirubine formée, on a calculé une destruction quotidienne de 2 à 3 0/0 de globules rouges mettant en liberté 60 à 100 milligrammes de fer, dont une partie seulement est éliminée, le reste étant résorbé dans l'intestin pour concourir à la formation de globules neufs (1).

En réalité 10 milligrammes de fer suffiraient quotidiennement à couvrir les besoins de l'organisme.

II

DIGESTION ET ABSORPTION DU FER

Dans le tube digestif, l'action des sucs sur les aliments détache le groupe ferrugineux des molécules complexes où le fer est faiblement engagé. Abderhalden, sur le rat nourri de lait et d'hémoglobine, a constaté que l'épithélium intestinal donne la réaction caractéristique du fer libre (coloration noire avec le sulphydrate d'ammoniaque) que ne donne pas l'hémoglobine. L'hémoglobine est donc décomposée : sa globine est digérée comme les albumines ; son hématine, noyau ferrugineux, abandonne son fer qui imprègne les cellules épithéliales, et il reste un mélange de bilirubine et d'urobiline.

Les sels de fer ingérés se transforment dans l'estomac en chlorure.

L'absorption du fer se ferait par la lymphe d'après Abderhalden, par le sang d'après Franz Müller.

On a beaucoup discuté la question de l'absorption du fer sous ses différentes formes. La ferratine introduite dans une anse intestinale donne lieu rapidement à une absorption de fer, d'après les recherches de Bunge Socin, Haussmann. L'hématogène paraît être le composé ferrugineux dont le fer est le plus facilement absorbé et utilisé. Socin, comparant des souris nourries d'aliments sans fer ou des mêmes aliments addition-

1. Ono (*Scientific Reports from the govern. Inst. for infect. dis.*, Tokio, 1923, vol. 2, p. 459) évalue la destruction quotidienne d'hématies à 500 milliards, soit au contenu de 5 centimètres cubes de sang chez un homme de 50 kilogrammes.

nés de divers composés ferrugineux, a constaté que les premières mouraient en vingt-sept à trente-deux jours, comme celles qui avaient reçu du perchlorure de fer ou de l'hémoglobine, mais que celles qui avaient reçu de l'hématogène survivaient plus de trois mois. C'est après avoir subi la digestion nécessaire à la libération de son fer qu'a lieu l'absorption de ce dernier pour le jaune d'œuf, le lait, les végétaux.

Pour beaucoup d'auteurs, les sels de fer ne seraient pas absorbés, et pourtant la thérapeutique par les préparations martiales, même inorganiques, n'est pas sans efficacité. Pour expliquer ce paradoxe, Bunge admettait que, chez les anémiques, les troubles digestifs engendrent dans l'intestin de l'acide sulfhydrique ou des sulfures alcalins qui forment avec le fer médicamenteux un sulfure insoluble, ce qui protège en quelque sorte le fer organique des nucléines alimentaires et permet son absorption.

Toutefois certains auteurs admettent que le fer médicamenteux peut être absorbé et même fixé (Gottlieb, Hochhaus et Quincke, Jakobi). Chez une femme atteinte d'une fistule iléo-cœcale, Honingmann a vu s'éliminer dans les fèces seulement 18 0/0 du citrate de fer ingéré.

D'ailleurs, on tend à admettre que les combinaisons organiques du fer dans les aliments sont détruites dans le tube digestif avec mise en liberté du fer sous une forme minérale qui s'absorbe dans le duodénum.

III

ÉLIMINATION DU FER

L'élimination du fer se fait surtout par la *muqueuse intestinale*. C'est par cette voie que s'élimine le fer injecté dans les veines ou sous la peau et Gottlieb a constaté dans la muqueuse intestinale la réaction du fer libre (réaction du sulfhydrate d'ammoniaque et du bleu de Prusse). C'est aussi par cette voie que s'élimine en majeure partie le fer provenant de la destruction des globules rouges, une autre partie, très petite, passant dans la bile. Cette élimination, comme l'ont montré Glaeveke, Gottlieb, Hochhaus et Quincke, Abderhalden, a lieu surtout par la muqueuse du rectum et du côlon; elle se fait aussi par l'iléon (Fr. Voit). D'après Morat et Doyon, l'excrétion du fer par les matières fécales se ferait dans les proportions suivantes :

Antre pylorique.....	1 milligramme
Bile.....	5 —
Intestin.....	24 —
	<hr/>
	30 milligrammes

sur les 31 de l'excrétion totale en 24 heures.

Suivant Abderhalden, le fer, injecté dans l'organisme et mis sans doute en réserve dans la rate et le foie, s'élimine par l'intestin au bout de six à quatorze jours.

IV

UTILISATION DU FER

Le fer absorbé est utilisé pour la formation de l'hémoglobine. L'excédent s'accumule en réserve dans le foie et la rate, d'après Gottlieb, Jacoby, Kunckel. Dastre et Floresco ont même admis l'existence dans le foie d'une *fonction martiale*, régulatrice de l'utilisation du fer, et analogue à la fonction glycogénique. Même chez les invertébrés dépourvus d'hémoglobine, le foie est riche en fer.

Le fer hépatique, en facilitant les oxydations, jouerait un rôle dans les diverses fonctions du foie.

Dans les cellules hépatiques, le fer, d'après Dastre, se trouve dans les nucléines. C'est au caractère acide des noyaux qu'est due leur affinité pour les métaux en général et pour le fer en particulier. La quantité totale de fer contenue dans l'organisme humain est évaluée à 3 grammes ou 3^{gr},50, au maximum 7 grammes, et plutôt entre 3 grammes et 3^{gr},50. Celle qui se trouve dans le sang serait de 2^{gr},7 à 3 grammes (en Fe²O³). Parmi les organes, ce sont le foie et la rate qui en renferment le plus :

Teneur en fer des tissus pour 100 grammes de tissu sec et dégraissé (MAGNUS LÉVY)

Foie.....	0 ^{gr} ,335
Rate.....	0 ,385
Muscles.....	0 ,125
Cœur.....	0 ,0396

Chez les nouveau-nés de mammifères, la quantité de fer diminue graduellement après la naissance, comme l'a montré Bunge (1), parce que le lait n'en apporte que très peu (3 à 4 milligrammes par litre) ; l'organisme de l'enfant utilise alors les réserves accumulées dans son foie et sa rate pendant la vie fœtale et provenant du sang maternel. Chez le lapin nouveau-né, le foie en renferme 5 fois plus que chez l'animal adulte :

1. BUNGE, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1889, Bd 13, pp. 399 et 1893, Bd 16, p. 173.

Fer contenu dans l'organisme du jeune lapin (BUNGE)

	Organes	Sang	Total
A la naissance	0 ^{gr} ,094	0 ^{gr} ,045	0 ^{gr} ,139
7 ^e à 8 ^e jour	0 ,038	0 ,022	0 ,060
22 ^e jour	0 ,033	0 ,010	0 ,043

L. Lapique (1) a constaté aussi que le foie du nouveau-né renferme au onzième jour 0^{gr},02 de fer 0/0, au vingt et unième jour 0^{gr},014 et à six mois 0^{gr},004. Krüger, chez la vache, a trouvé 10 fois plus de fer dans le foie du fœtus que chez l'animal adulte, ce qui montre l'accumulation pendant la vie fœtale. Corrélativement on a constaté l'appauvrissement du foie maternel en fer pendant la grossesse (2).

Variations du fer hépatique aux différents âges chez l'homme, 0/00 d'organes frais

	Garçons	Filles
A la naissance	0,25	0,27
De 12 à 20 mois	0,05	0,07
A 2 ans	0,16	0,15
De 10 à 14 ans	0,14	0,22
Adulte	0,23	0,09

Chipman, chez le lapin, au quatorzième jour de la gestation, a vu des granulations ferriques dans les villosités du placenta et les cellules de la caduque ; au dix-huitième jour, il a vu le fer apparaître dans le foie. On suppose que le passage du fer maternel à travers le placenta se fait à la faveur d'une érythrolyse : Weidenreich a trouvé des granulations ferriques abondantes dans le syncytium et d'autres moins abondantes dans les cellules conjonctives des villosités ; enfin, près des capillaires, il n'y a plus de granulations ferriques, sans doute parce que le fer est combiné à des albumines.

Selon Wertheimer et Meyer (3), le placenta ne laisse pas passer la méthémoglobine, et il en serait de même, d'après Porak, de l'iodure de fer.

Il résulte de ces données que l'allaitement très prolongé du nouveau-né est pour lui une cause d'anémie, si l'on n'y ajoute pas quelque aliment contenant du fer.

1. L. LAPIQUE, *Les mutations du fer chez les vertébrés*, Thèse, Paris, 1897.

2. D'après G. FONTÈS et L. THIVOLLE (*C. R. de la Soc. de biol.*, juill. 1925, t. 93, pp. 681 et 683), la teneur en fer du sang chez le nouveau-né est celle de l'espèce ; mais le fer de réserve n'existe pas aussi fréquemment que le pensait Bunge. Pendant l'allaitement, le nouveau-né s'anémie et la réserve de fer n'est pas toujours utilisée.

3. WERTHEIMER et MEYER, *Arch. de physiol.*, 1891, p. 204.

Chez le fœtus, où les cellules hépatiques se transforment en éléments-souches de la lignée érythropoïétique, parallèlement à cette transformation hématopoïétique, qui diminue à la fin de la gestation, le taux du fer utilisé pour la formation de l'hémoglobine devient moindre et les cellules se chargent davantage de pigment ferrugineux et dans celui-ci le fer devient masqué (1).

V

L'HÉMOGLOBINE

A. — *Formes biologiques du fer.*

Dans le sang, le fer est contenu dans l'hémoglobine où il est chimiquement dissimulé, de sorte qu'il faut, pour l'y déceler, détruire la combinaison complexe. Dans le foie il se trouve en réserve, d'après Dastre et Floresco, à l'état de *ferrine*, composé moins complexe ; mais ce fer de réserve paraît en faible proportion par rapport au fer de déchet libéré par la formation de la bilirubine aux dépens de l'hémoglobine.

Les muscles renferment aussi de l'hémoglobine, décelable au spectroscope, après que le sang a été enlevé par lavage. On n'en trouve que dans les muscles striés et, chez les animaux, dans les muscles rouges plus que dans les muscles blancs (2).

Dans la rate, le fer serait à l'état de *rubigine*, corps voisin de la ferrine et qui libère facilement son fer.

Quand on introduit du fer dans l'organisme d'un animal sain, on trouve du fer décelable par les réactifs dans le foie, la rate, la moelle osseuse, les muscles. Dans le foie, suivant la dose, on obtient la réaction sous forme de coloration diffuse, ou sous forme de précipité granuleux. Jacobi a trouvé que trois heures après une injection veineuse de tartrate ferrico-potassique, 10 0/0 étaient éliminés et 50 0/0 restaient dans le foie.

Si l'on injecte dans les veines une solution d'hémoglobine, on trouve que la teneur en fer augmente dans le foie : 0^{sr},34 au lieu de 0^{sr},10 0/0 de tissu frais, chez le chien, d'après L. Lopicque.

Après la splénectomie, l'excrétion intestinale du fer augmente, comme l'ont vu L. Asher chez l'animal et H. Bayer chez l'homme. On observe aussi que, avec une alimentation pauvre en fer, l'animal privé de rate subit une diminution des globules rouges et de l'hémoglobine. Si

1. M. ARON, « Quelques notions nouvelles sur les fonctions du foie embryonnaire », *Strasbourg médic.*, 3 janv. 1925, p. 1.

2. RANVIER, *Arch. de physiol.*, 1874 ; — HÉNOUQUE, *Spectroscopie des organes*.

L'on provoque chez lui une destruction d'hémoglobine au moyen de la pyrodine, il perd plus de fer que chez un animal témoin. Toutes ces expériences montrent que la rate joue un rôle dans l'assimilation du fer, qu'elle prépare pour l'hématopoïèse, qu'il vienne, d'ailleurs, de source exogène ou endogène.

A l'appui de l'opinion qui fait de la rate un organe d'assimilation du fer, qui retient ce métal et l'empêche d'être accumulé et excrété sous une forme minérale inerte, P. Chevallier fait valoir que la splénectomie provoque la sidérose hépatique et l'excrétion exagérée de fer.

En somme, on peut dire que le fer, comme la plupart des éléments de l'organisme, se trouve réparti en trois départements physiologiquement distincts : le *fer de constitution* qui se trouve dans presque tous les tissus, particulièrement dans les noyaux où il joue peut-être un rôle de catalyseur ; le *fer de circulation*, qui se trouve dans les globules rouges, où il remplit une fonction respiratoire de première importance (1) ; le *fer de réserve*, qui se trouve dans le foie et la rate où le fer minéral passe sans doute à l'état organique et d'où il est transporté par les leucocytes dans la moelle osseuse pour servir à la formation de nouveaux globules rouges.

B. — Caractères biologiques de l'hémoglobine.

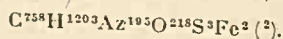
1. — Constitution physico-chimique.

Dans le sang de l'amphioxus, l'hémoglobine est dissoute dans le plasma et les globules sont incolores.

Les globules rouges des vertébrés paraissent contenir l'hémoglobine en solution sursaturée (30 à 40 0/0) ou du moins à l'état de complexe en union avec des protéiques et des lipoides, car le globule ne renferme pas assez d'eau pour dissoudre toute l'hémoglobine qu'il renferme.

L'hémoglobine se trouve dans les globules rouges sous deux états : dans le sang artériel à l'état d'*oxyhémoglobine*, dans le sang veineux à celui d'*hémoglobine* ou *oxyhémoglobine réduite*. L'oxyhémoglobine ne diffère de l'hémoglobine que par l'adjonction d'une molécule d'oxygène O². Quand l'hémoglobine est complètement saturée d'oxygène, un atome de fer correspond exactement à 2 atomes d'oxygène fixés dans la combinaison.

On donne pour formule à l'hémoglobine :



1. D'après G. FONTÈS et L. THIVOLLE (Soc. de biol. de Strasbourg, 10 juill. 1925. C. R. de la Soc. de biol., t. 93, p. 687), il y a dans le sérum, en dehors de l'hémoglobine, du fer circulant : 2 milligr. par litre chez le cheval. Les saignées le diminuent, probablement parce qu'il est utilisé dans les organes hématopoïétiques.

2. La chlorophylle, d'après Willstätter, aurait pour formule : C⁵⁵H⁷²Az⁸O⁹Mg.

C'est donc une très grosse molécule dont le poids est de 16.669 et varierait suivant les espèces de mammifères entre 15.000 et 17.000. Son poids moléculaire est ainsi plus du double de celui des albumines.

C'est une combinaison chimique définie, dans laquelle l'oxygène et l'oxyde de carbone peuvent se remplacer volume à volume, comme l'a montré Cl. Bernard. Un même poids d'hémoglobine contient toujours

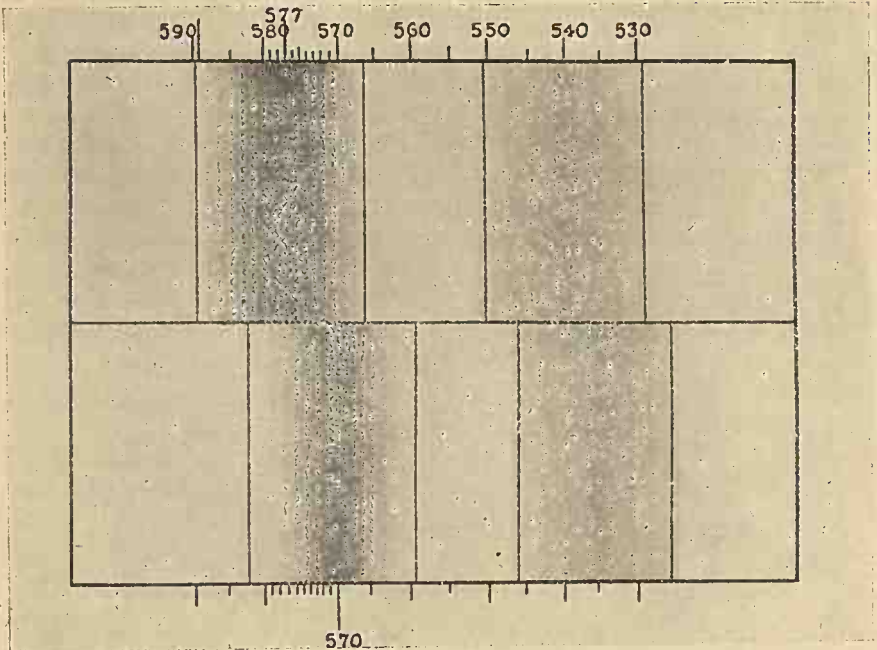


Fig. 79. — En haut, spectre d'absorption de l'oxyhémoglobine (le maximum d'intensité de la bande de gauche correspond à la longueur d'onde 577,0). En bas, spectre d'absorption de la carboxyhémoglobine (le maximum d'intensité répond à la longueur d'onde 570,0). (BALHAZARD.)

une même quantité de fer (0,336 0/0) et fixe toujours le même volume d'oxygène.

L'oxyhémoglobine n'est pas tout à fait la même suivant les espèces animales et montre des différences dans ses formes cristallines, sa solubilité dans l'eau, son eau de cristallisation.

C'est une protéide cristallisable, dont les cristaux, pour l'homme, forment des aiguilles rhombiques microscopiques, mais peuvent, pour d'autres espèces, former des octaèdres, tétraèdres, prismes orthorhombiques visibles à l'œil nu et de couleur rubis ou rouge brun ⁽¹⁾. Les plus

1. Le type fondamental est le prisme orthorhombique. Chez l'homme, ce sont des aiguilles rhombiques ou des tables rectangulaires. Chez le cheval, ce sont des prismes rhombiques terminés par des faces et quelquefois par des pyramides, et

solubles des hémoglobines sont celles qui cristallisent difficilement (sang d'homme, de veau, de porc). Les solutions faibles d'hémoglobine sont dichroïques: rouge foncé par réflexion, verdâtres par transparence.

L'hémoglobine est formée de deux corps qui se séparent dans les solutions à chaud : 1° la *globine*, qui est une histone, forme la partie principale (86,5 0/0) et contient du soufre en proportion variable suivant les espèces et 2° une substance contenant le fer, qu'on appelle *hématochromogène* dans le sang veineux et *hématine* dans le sang artériel. L'hématine est de l'hématochromogène plus une molécule d'oxygène O².

En d'autres termes, l'oxyhémoglobine est formée de globine et d'hématine, et l'hémoglobine de globine et d'hémochromogène. Il y a une différence physiologique fondamentale entre l'hémochromogène et l'hématine : le premier seul est avide d'oxygène.

Acides aminés entrant dans la constitution de la globine 0/0 (d'après ABDERHALDEN)

	Globine du cheval	Globine du chien
Glycocolle	0	0
Alanine.....	4,2	3
Leucine.....	29	20,9
Sérine	0,6	»
Cystine	0,3	»
Acide aspartique	4,4	3,4
Acide glutamique.....	1,7	1,1
Lysine.....	4,3	»
Arginine	5,4	»
Phénylalanine	4,2	3,5
Tyrosine	1,5	»
Proline.....	2,3	1,5
Oxyproline.....	1	»
Tryptophane	traces	»
Histidine	11	»

Les solutions d'oxyhémoglobine ont les caractères de solutions colloïdales.

Examinée au spectroscope en solution diluée, l'oxyhémoglobine montre deux bandes d'absorption dans la région vert jaune entre les raies D et E, la première voisine de D, plus sombre et moins large, la seconde voisine de E, plus large et moins foncée. Si l'on ajoute à la solution du sulfhydrate d'ammoniaque qui est réducteur, les deux raies disparaissent.

cette forme peut s'observer chez le chien. Chez le cobaye, ce sont ordinairement des tétraèdres ; chez le rat des octaèdres ou des prismes rhombiques. Chez l'écureuil, les tables hexagonales appartiennent au système rhomboédrique.

et sont remplacées par une bande unique, intermédiaire aux précédentes : c'est la raie de Stokes. Il en est de même quand on examine l'oxyhémoglobine après extraction de l'oxygène par le vide ou après passage d'un courant d'acide carbonique.

La combinaison de l'hémoglobine avec l'oxyde de carbone ou *carboxyhémoglobine* donne un spectre à deux bandes analogues à celui de l'oxyhémoglobine, mais non réductible par le sulfhydrate d'ammoniaque.

L'extrémité violette du spectre de l'oxyhémoglobine est obscurcie par une large bande : l'oxyhémoglobine absorbe les rayons ultra-violet, aussi peut-elle, dans les capillaires de la peau, protéger les tissus contre l'action de ces rayons.

Si l'on traite par l'acide sulfhydrique l'hémoglobine réduite ou la carboxyhémoglobine, il se produit une matière verdâtre, la *sulfhémoglobine*, qui se forme de la même manière dans les putréfactions cadavériques.

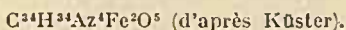
L'action des oxydants (ozone, iode, ferricyanure de potassium, permanganate de potasse, nitrites, acide osmique) transforme l'oxyhémoglobine en un isomère, la *méthémoglobine*, inapte à remplir la fonction de l'oxyhémoglobine, car son oxygène ne se laisse pas dissocier. D'après von Zeyneck, dans la méthémoglobine, deux groupes hydroxyle OH remplaceraient 2 atomes d'oxygène.

Balthazard et Philippe (1) estiment que la méthémoglobine renferme moins d'oxygène que l'oxyhémoglobine et représente un sous-oxyde d'hémoglobine : HbO^1 , si l'on donne à l'oxyhémoglobine la formule HbO^2 .

La méthémoglobine se forme dans l'organisme au cours de certaines intoxications par les chlorates, les nitrites, le nitrobenzol, l'acétanilide. Son spectre présente trois bandes d'absorption : une dans le rouge entre C et D, les deux autres, plus claires que celles de l'oxyhémoglobine, entre D et E.

Les acides dilués transforment l'oxyhémoglobine en *acidhémoglobine* et, si la proportion d'acide augmente, l'hémoglobine est décomposée en globine et hématine.

L'*hémaline*, en solution alcaline, donne au spectroscope une bande peu foncée entre C et D ; en solution acide, deux bandes entre C et D et entre E et F, qui se dédoublent chacune si la dilution est plus étendue. L'hématine aurait pour formule :



Le sulfhydrate d'ammoniaque la transforme en hémochromogène ou hématine réduite de Stokes. En solution alcaline l'hémochromogène a

1. V. BALTHAZARD et M. PHILIPPE, « A propos de la teneur en oxygène de la méthémoglobine », *C. R. de la Soc. de biol.*, 24 oct. 1925, t. 93, p. 991.

une coloration pourpre et donne au spectroscope deux bandes d'absorption : l'une foncée entre D et E, l'autre plus claire près de E et au delà. En solution acide Ch. Dheré a obtenu l'hémochromogène en cristaux.

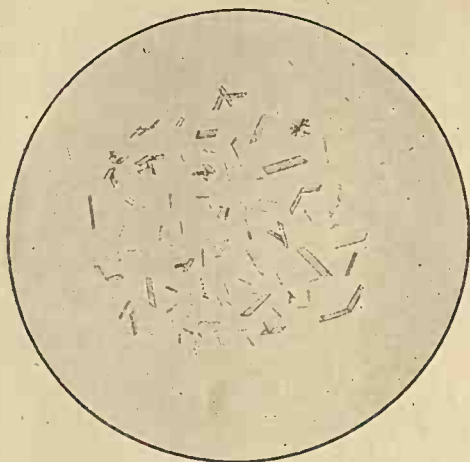
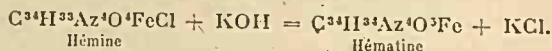


FIG. 80. — Cristaux d'hémine
(Grossissement : 350) (DEGUY et GUILLAUMIN).

L'acide chlorhydrique transforme l'hématine en un éther chlorhydrique ou *hémimine* qui cristallise en rhomboïdes souvent disposés en croix : cette réaction est utilisée en médecine légale pour reconnaître les taches de sang qu'on délaye dans un peu d'eau en ajoutant un peu de chlorure de sodium et d'acide acétique, puis en évaporant à une chaleur douce. Les cristaux d'hémimine (cristaux de Teichmann) ⁽¹⁾, insolubles dans l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme, sont solubles dans l'acide acétique glacial

à chaud, l'alcool acidulé, les solutions alcalines diluées.

Traitée par la potasse, l'hémimine donne de l'hématine :



L'acide bromhydrique fait perdre à l'hématine son fer et laisse de l'*hématoporphyrine* $\text{C}^{33}\text{H}^{38}\text{Az}^4\text{O}^5$, substance d'un rose violet qui donne au spectroscope en solution acide deux bandes ; l'une claire à gauche de D, l'autre plus foncée entre D et E, et en solution alcaline quatre bandes. L'urine humaine peut renfermer un pigment analogue, l'*urohématoporphyrine* : c'est ce qui constitue l'hématoporphyrinurie.

L'hématoporphyrine présente une grande analogie de structure avec la phylloporphyrine retirée de la chlorophylle. L'hémoglobine et la chlorophylle ont d'ailleurs toutes deux pour support commun quatre noyaux de même structure dérivés du pyrrol ; mais l'élément métallique de la première est le fer et celui de la seconde le magnésium.

L'hématoporphyrine se comporte comme un acide.

Sa réduction a donné à Willstätter une hémoporphyrine cristallisée, isomère de la mésoporphyrine $\text{C}^{33}\text{H}^{38}\text{Az}^4\text{O}^4$, que Nencki et Zaleski ont obtenue en enlevant à l'hématine son fer par les acides forts. Chauffée

1. TEICHMANN, *Zeitschr. f. rat. Med.*, 1857.

avec la chaux sodée, elle perd tous ses carboxyles et devient l'étioporpyrine $C^{31}H^{36}Az^4$, qui est pour Willstätter le pyrrol complexe, commun à tous ces noyaux colorés.

Le noyau ferrugineux et coloré du pigment sanguin paraît formé de 4 noyaux pyrroliques : 2 pyrrols et 2 acides pyrrolocarboniques. Dans l'hémochromogène, la fixation de l'oxygène se fait probablement sous la forme d'un peroxyde instable.

2. — Recherche et dosage.

La RECHERCHE QUALITATIVE de l'hémoglobine se fait de plusieurs manières.

L'analyse spectroscopique de dilutions convenables montre le spectre caractéristique avec ses deux bandes d'absorption, qui, sous l'action des réducteurs, se réunissent en une seule. On peut aussi faire agir l'oxyde de carbone et constater que, dans le spectre de l'oxyhémoglobine ainsi obtenue, la réduction ne se fait pas.

La formation de *cristaux d'hémine* (cristaux de Teichmann), au moyen de poudre de sang mélangée avec un peu de chlorure de sodium sec; et à laquelle on ajoute, entre lame et lamelle, une goutte d'acide acétique glacial, en chauffant avec précaution, se reconnaît au microscope, sous l'aspect de prismes rhombiques, souvent entrecroisés.

La formation d'*hématine* s'obtient par ébullition avec de la soude, qui donne un précipité rouge sang.

Les *réactions peroxydasiques* se font : avec la teinture de gaiac qui donne une coloration bleue ; avec une solution alcoolique de gaiacol qui donne une coloration rose ; avec le réactif de Meyer (solution de phtaléine du phénol dans la lessive de soude qu'on réduit jusqu'à décoloration par ébullition avec de la poudre de zinc), qui donne une teinte rouge. Cette dernière réaction, très employée en clinique, ne peut donner qu'une indication peu précise quand elle est positive : un résultat négatif permet de conclure plus nettement à l'absence de sang.

En médecine légale, quand les globules de sang ne sont plus reconnaissables à l'examen microscopique, la recherche se fait en combinant plusieurs procédés, notamment la recherche spectroscopique de l'oxyhémoglobine ou de l'hématine et la formation des cristaux d'hémine.

PRÉPARATION DE L'HÉMOGLOBINE CRISTALLISÉE. — *Procédé de Hoppe-Seyler.* — Le sang défibriné est laissé à la glacière pour la sédimentation des hématies. On siphonne le sérum et la couche de leucocytes au-dessus des hématies. On lave le dépôt globulaire dans 10 volumes d'eau salée physiologique, on centrifuge, on lave de nouveau. Puis on laque les globules rouges à l'éther (volume égal), ou avec l'eau distillée tiède (3 volumes). On décante et on filtre pour séparer les stromas globulaires.

On refroidit le filtrat à 0° et l'on ajoute $\frac{1}{n}$ de volume d'alcool absolu ou d'acétone. On abandonne le tout pour cristalliser, à — 5° ou — 10° si on a laqué à l'éther,

à — 20° si on a laqué à l'eau distillée, ou en dialysant dans l'alcool à 45° à la température de 0°.

Après cristallisation, on essore à 0° et on lave à l'alcool dilué. S'il y a lieu, on fait recristalliser de nouveau après dissolution dans une très petite quantité d'eau distillée tiède (40-45°). Les cristaux sont essorés à la trompe ou sur une plaque poreuse, et desséchés dans le vide en présence d'acide sulfurique ou de chlorure de calcium.

Il reste presque toujours des traces de cholestérine et de lipoides phosphorés.

Procédé de Thivolle et J. Roche (1). — L'hémoglobine provenant de globules lavés et débarrassés de leurs stromas est soumise à l'ultrafiltration. On concentre à la moitié ou aux deux tiers et l'on fait passer un courant d'oxygène : l'oxyhémoglobine cristallise.

DOSAGE DE L'HÉMOGLOBINE. — Le procédé le plus exact est la *spectrophotométrie*. Son principe est de mesurer par la photométrie la diminution d'intensité que subit un faisceau de lumière homogène en traversant une solution colorée et à déduire de la valeur de cette diminution la concentration de la solution. Ce procédé nécessite une instrumentation assez compliquée qui ne le rend guère applicable à la clinique.

La *chromométrie* consiste à comparer à une solution fixe de concentration connue la solution à doser en faisant varier son épaisseur jusqu'à obtenir l'égalité des teintes. Les appareils de Malassez (2) et de Gowers sont les plus employés. Le procédé de Tallqvist (3) compare les taches de sang fraîches, sur papier blanc un peu absorbant, à une échelle de teintes correspondant à des taux connus d'hémoglobine.

Indirectement on peut aussi doser le fer, en admettant que l'hémoglobine contient environ 0,42 de fer 0/0, ou mesurer la capacité respiratoire du sang (4).

Variations de l'hémoglobine dans la série des vertébrés (JOLLY)

		Nombre d'hématies par mm ³	Hémoglobine en gr. pour 100 cm ³	Valeur globulaire en gr.
Mammifères	Homme	4.310.000	12,9	29,9
	Cobaye.....	4.284.000	9,2	21,6
	Lapin	4.350.000	9	20,7
Oiseaux	Poulet	2.540.000	12,3	48,3
	Pigeon.....	2.950.000	15,4	52,2
Reptiles	<i>Lacerta agilis</i>	1.375.000	9,6	70,5
	— <i>viridis</i>	840.000	7,2	85,6
	<i>Tropidonotus natrix</i>	730.000	9,4	129,9
Batraciens	<i>Rana fusca</i>	371.000	8	216,5
	— <i>viridis</i>	250.000	5,3	229,6
Poissons	<i>Proleus anguineus</i> ...	45.000	4,8	1066,6
	<i>Anguilla murena</i> ...	1.625.000	9,1	55,9
	<i>Abramis brama</i>	859.000	4,3	51,2
	<i>Lemiscus dobula</i>	860.000	3,1	36
	— <i>rutilus</i> ...	840.000	3,6	44,6
	<i>Torpedo marmoratus</i> ..	76.000	1,4	190

1. L. THIVOLLE et Jean ROCHE, « Sur la préparation de l'oxyhémoglobine cristallisée par ultrafiltration », *Bull. de la Soc. de chimie biolog.*, mai 1925, p. 454.

2. MALASSEZ, *Arch. de physiol.*, 1882 et 1886.

3. TALLQVIST, *Zeitschr. f. klin. med.*, 1900, Bd 40, et *Arch. gén. de méd.*, 1900, vol. 3.

4. LAMBLING, *Des procédés de dosage de l'hémoglobine*, Thèse de Nancy, 1882 ; — LAPICQUE, *Sur le dosage du fer dans les recherches physiologiques*, Thèse de doct. ès sciences, Paris, 1895.

C. — Rôle physiologique de l'hémoglobine.

Nous avons vu, en étudiant les échanges gazeux, avec quelle facilité l'hémoglobine fixe l'oxygène et l'oxyhémoglobine l'abandonne dans le vide ou sous l'influence d'un courant d'acide carbonique. Cette action réversible de fixation et de départ d'oxygène est la propriété fondamentale qui donne au pigment sanguin sa fonction respiratoire. On sait que 1 molécule d'hémoglobine fixe 1 molécule d'oxygène : autrement dit, 1 gramme d'hémoglobine absorbe 1^{cm^3} ,56 d'oxygène. Dans le sang artériel, sur les 22 volumes d'oxygène 0/0 qu'il renferme, 21,35 sont fixés sur l'hémoglobine, le reste (0,65) étant dissous dans le plasma. De plus, l'hémoglobine fixe aussi de l'acide carbonique, mais celui-ci paraît fixé sur le groupe globine, en combinaison avec des acides aminés sous forme d'acides carbaminés.

In vivo Vierordt et Hénoque ont pu mettre en évidence, par l'examen spectroscopique des capillaires, la réduction de l'oxyhémoglobine.

La réduction de l'oxyhémoglobine peut s'opérer par action chimique (sulphhydrate d'ammoniaque) d'une façon complète, ou par action physique de dissociation qui n'est jamais complète parce que certaines molécules y échappent. Nous avons étudié, à propos des échanges gazeux, les conditions de cette dissociation dont la principale est la tension de l'oxygène et dont les accessoires sont la température et la dilution.

C'est aux variations d'acidité de l'hémoglobine que sont rapportées les variations de l'oxygénation du sang qui commandent elles-mêmes les variations du bicarbonate dans le sang et, le bicarbonate décomposé libérant de l'acide carbonique, les variations de la tension de ce gaz dans le sang. Celle-ci règle à son tour l'exhalation de l'acide carbonique qui, corrélativement, est liée à la fixation de l'oxygène dans le sang pulmonaire. De même, dans les tissus, le départ d'oxygène du sang facilite la résorption de l'acide carbonique et réciproquement l'arrivée dans le sang de l'acide carbonique des tissus facilite le départ d'oxygène.

C'est donc tout le mécanisme des échanges gazeux dans les poumons et dans les tissus qui est réglé en définitive par l'acidité de l'hémoglobine, et aussi le mécanisme qui assure la constance de l'alcalinité du sang, c'est-à-dire de sa teneur en ions H^+ .

On admet aussi, d'après les recherches de Zunz, Hamburger, Henderson, Mac Lean, que cette oxygénation du sang qui dépend de l'acidité de l'hémoglobine influence la distribution des chlorures entre le plasma et les globules.

C'est le fer qui donne à l'hémoglobine son affinité pour l'oxygène (1).

1. Le cuivre chez certains animaux joue un rôle analogue à celui du fer. Chez les mollusques et les crustacés, l'hémocyanine, étudiée par L. Fredericq dans le sang des poulpes et des homards, renferme du cuivre, mais pas de fer. Le foie de ces animaux renferme du fer.

Les quantités d'oxygène fixées par le sang ou les solutions d'oxyhémoglobine sont, en effet, proportionnelles à leur teneur en fer, soit 366 centimètres cubes par gramme de fer. Lorsqu'on dédouble l'hémoglobine en globine et hémochromogène, c'est sur cette dernière, contenant seule le fer, que subsiste la fonction fixatrice de l'oxygène. Encore faut-il, toutefois, que le fer se trouve dans le pigment à un certain état de non-saturation, car la méthémoglobine, qui contient autant de fer que l'hémoglobine, est impropre à l'hématose.

On sait que, *in vitro*, l'oxyde ferreux, avide d'oxygène, se transforme en oxyde ferrique et que celui-ci, au contact de la matière organique, le lui cède et revient à l'état d'oxyde ferreux.

La *catalase*, ferment thermolabile contenu dans le globule rouge, mais indépendant de l'hémoglobine, donne au sang la propriété de décomposer directement l'eau oxygénée en libérant de l'oxygène moléculaire peu actif. De plus, le sang se comporte aussi comme une peroxydase, capable, en présence de certains peroxydes comme l'eau oxygénée et l'essence de térébenthine vieillie, d'oxyder certaines substances chromophores telles que la teinture de gaiac, en libérant de l'oxygène atomique très actif : or, il doit cette propriété à l'oxyhémoglobine et celle-ci, même cristallisée, est capable de produire l'action peroxydasique. Il y a plus : la carboxyhémoglobine, la cyanhémoglobine (G. Bertrand et Rogozinski), la méthémoglobine (Wolff), quoique impropres à la fonction respiratoire, possèdent aussi la fonction peroxydasique.

L'hémoglobine dans l'organisme n'existe préformée nulle part en dehors du globule rouge. Aussi Iscovesco (1) a-t-il émis l'hypothèse qu'elle se formerait par synthèse dans le globule rouge. Il a vu *in vitro* que, dans une solution d'hémoglobine, les globules rouges s'enrichissent en hémoglobine d'une façon croissante avec le temps. Dans les anémies hémorragiques; la teneur des globules rouges néoformées en hémoglobine, ou valeur globulaire, croît moins vite que leur nombre, parce que ces globules sécrèteraient peu à peu le pigment.

La destruction normale des globules rouges engendre des produits qui seraient en partie utilisés et fixés de nouveau dans l'organisme ; l'hémoglobine se fixerait sur les globules rouges, dans le foie et dans la rate ; les lipoïdes sur les globules rouges et le système nerveux.

La splénectomie, chez le chien, est suivie, d'après Asher, d'une augmentation de l'excrétion ferrugineuse. P. Chevallier estime que la rate conserve le fer endogène résultant de la destruction de l'hémoglobine et le fer exogène. Chez des pigeons, il a constaté, après injection d'hémoglobine humaine, la surcharge ferrugineuse dans les macrophages spléniques et intestinaux, dans les amas lymphoïdes et les cellules endocapillaires du foie ; après la splénectomie on observe encore la sur-

1. II. ISCOVESCO, « Physiologie des globules rouges ; mécanisme autorégulateur de l'hémopoïèse », *Sem. médic.*, 25 sept. 1912, p. 457.

charge ferrugineuse du foie. Chez le cobaye qui a reçu par injection du tartrate ferrico-potassique, la splénectomie augmente la surcharge ferrugineuse du foie. Après la ligature du cholédoque, se produit, d'après Chevallier, une érythrolyse sidérogène, qui détermine la sidérose hépatique et intestinale, et celle-ci augmente après l'extirpation de la rate. Suivant cet auteur, la sidérose parenchymateuse du foie, chez les animaux dératés, n'est qu'une sidérose d'excrétion ; mais on observe aussi une sidérose d'assimilation du fer qui est une sidérose macrophagique : le fer se voit surtout dans les macrophages spléniques ; ces sidérocytes siègent dans les cordons de Billroth, puis ils perdent leurs grains ferrugineux. En outre, on trouve des sidérocytes dans les villosités intestinales, les épiploons, les ganglions hépatiques, les capillaires hépatiques. Ces cellules absorbent le fer et l'assimilent sous une forme masquée.

D. — Pigments dérivés de l'hémoglobine.

De l'hémoglobine dérivent divers pigments.

La *bilirubine* ($C^{34}H^{38}Az^4O^6$) est un isomère de l'hématoporphyrine. La transformation d'hémoglobine en bilirubine, suivant l'opinion ancienne, s'opérerait presque exclusivement dans le foie. D'après les expériences de Tarchanoff et celles de Stadelmann et Gorodecki, chez le chien porteur d'une fistule biliaire, l'injection intra-veineuse d'hémoglobine ou d'eau distillée qui dissout les globules rouges augmente la bilirubine dans la bile. Dans les intoxications qui déterminent une forte hémolyse, il arrive que l'hémoglobine du plasma passe en nature dans la bile : cette hémoglobinocholie s'observe notamment chez le lapin empoisonné par la toluylène-diamine, l'aniline, le pyrogallol, les chlorates, la glycérine, l'arsenic, le phosphore. Elle peut s'accompagner d'hémoglobinurie, si l'hémoglobinémie est très forte.

De plus, des recherches modernes ont montré que la transformation du pigment sanguin en pigment biliaire se fait aussi en dehors du foie. Dans les vieux foyers hémorragiques, l'hémoglobine se dédouble en

1. On peut aussi voir, en pareil cas, la globinurie, c'est-à-dire le passage dans l'urine du composant protéique de l'oxyhémoglobine. — II. ROBERT et J. PARISOT, « Recherche et caractérisation de la globine dans les urines », Réun. biolog. de Nancy, 20 mai 1912, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1912, t. 72, p. 953 ; J. PARISOT, « Hémolyse et globinurie expérimentales », *Ibid.*, p. 954 ; « Caractérisation de la globine dans l'urine en présence des autres albumines urinaires », *Ibid.*, 15 avril 1913, t. 74, p. 836 ; « Étude de quelques cas de globinurie », *Ibid.*, p. 838 ; — Jacques PARISOT et Louis CAUSSADE, « Globinurie expérimentale », Soc. de biologie de Nancy, 9 déc. 1919, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 82, p. 1409 ; « Variations de l'élimination urinaire de la globine suivant les voies d'introduction dans l'organisme », *Ibid.*, p. 1411.

pigment ferrugineux ou hémossidérine de Neumann, et hématoïdine non ferrugineuse, assimilée à la bilirubine. En injectant dans les veines de l'hémoglobine ou des substances hémolytiques, on peut provoquer l'apparition de pigment biliaire dans l'urine.

Brulé a même admis que toute la bilirubine se forme dans les tissus et

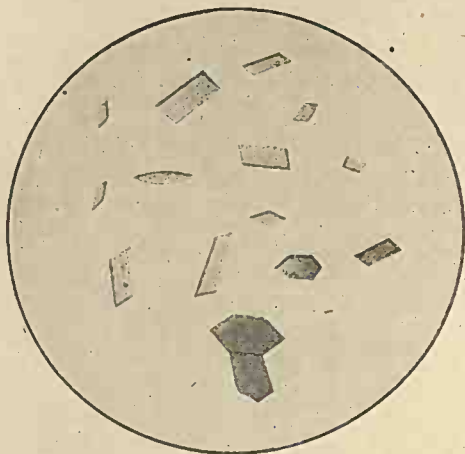


FIG. 81. — Cristaux d'hématoïdine.
(Grossissement, 350) (DEGUY et GUILLAUMIN).

que le foie n'a pour rôle que son excrétion. A l'appui de la théorie qui admet que la bile est préformée dans le sang, on invoque les expériences de Whipple et Hooper qui, après avoir exclu le foie, ont vu l'injection d'hémoglobine provoquer néanmoins la formation de pigment biliaire.

Dans l'intestin, la bilirubine se transforme, par oxydation, en *biliverdine*. La plus grande partie de ce pigment forme un autre pigment, l'*hydrobilirubine* ou *stercobiline*, qui s'élimine dans les matières fécales. Ce pigment, dérive lui-même d'un chromogène

incolore, l'urobilinogène, qui peut l'accompagner dans l'urine est probablement aussi dans les matières fécales. On admet qu'il y a plusieurs sortes d'urobilines.

L'*urobiline* peut se produire dans les tissus, en cas de destruction globulaire dans les épanchements hémorragiques : elle y apparaît en même temps que la bilirubine (Widal et Joltrain, Lesné et P. Ravaut, G. Guillain et J. Troisier).

On admet aussi que le pigment mélanique, la *mélanine*, exempte de fer, mais qui paraît contenir du soufre, peut dériver de l'hémoglobine. La digestion du sang dans le tube digestif de la sangsue a montré à P. Carnot cette transformation et l'on voit aussi l'hématozoaire du paludisme produire aux dépens des globules rouges le pigment noir.

CHAPITRE II

PATHOLOGIE

I

MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES DE L'HÉMOGLOBINE

A. — Variations quantitatives.

La quantité d'hémoglobine contenue dans les vaisseaux est sujette à des variations pathologiques, et n'est pas liée d'une façon rigoureuse au nombre des globules rouges.

Dans la plupart des *anémies*, la diminution de l'hémoglobine suit celle des globules ; cependant il est deux types d'anémie dans lesquels il y a d'une façon très habituelle un contraste entre les résultats de l'hématimétrie et de l'hémochromométrie.

Dans l'*anémie pernicieuse*, on voit très souvent le nombre des globules diminuer beaucoup plus que la quantité d'hémoglobine, de sorte que la richesse des globules en hémoglobine, ou valeur globulaire, est augmentée par rapport à l'état normal.

Au contraire, dans la *chlorose*, alors que le nombre des globules peut être presque normal, cette valeur globulaire est diminuée.

Le minimum d'hémoglobine compatible avec la vie, chez l'homme, paraît voisin de 2 grammes pour 100 centimètres cubes de sang, soit 6 fois 1/2 moins que la normale.

La quantité de fer contenue dans le sang varie nécessairement comme l'hémoglobine. Mais ce n'est pas la quantité de fer disponible qui règle la formation de l'hémoglobine et des globules rouges.

On connaît, assurément, par l'expérimentation, des anémies produites par un régime trop pauvre en fer et, chez le nouveau-né, l'on voit parfois une anémie qui paraît résulter de l'épuisement des réserves ferrugineuses et de l'insuffisance du fer apporté par le lait, et qui, d'ailleurs, peut être combattue efficacement par l'addition d'aliments ferrugineux

ou même par la médication martiale. Mais la plupart des anémies sont dues à d'autres causes.

Il en est qui résultent d'une perte sanguine abondante ou répétée : ce sont les anémies *hémorragiques*.

Il en est qui sont le fait d'une destruction excessive des globules rouges dans l'organisme : ce sont les anémies *hémolytiques*.

Il en est enfin qui sont engendrées ou du moins entretenues et aggravées par l'impossibilité pour l'organisme de former de nouveaux globules : ce sont les anémies *aplastiques*, qui forment une variété des anémies pernicieuses.

L'insuffisante quantité de l'hémoglobine circulante explique une partie des troubles fonctionnels des anémies, notamment la dyspnée facile. On peut d'ailleurs constater que la capacité respiratoire du sang diminue avec l'hémoglobine.

La quantité totale d'hémoglobine qui circule dans les vaisseaux est augmentée quand le nombre des globules est lui-même supérieur à la normale, état qui porte le nom de *polyglobulie*.

Mais il ne faut pas confondre les polyglobulies vraies avec l'inégale répartition des globules dans les différents réseaux du système circulatoire qui peut produire en certains points seulement une accumulation excessive, ni avec la diminution de la masse liquide du sang qui produit une concentration du sang en globules.

Dans le premier cas, on peut voir des différences notables entre les numérations de globules faites dans le sang récolté au doigt ou par ponction veineuse. Dans le second cas, il y a généralement concentration concomitante du sang en albumines, parce que ce sont surtout des cristalloïdes qui diffusent avec l'eau hors des vaisseaux pour produire la diminution de la masse du sang qu'on observe en cas de sueurs profuses, diarrhées cholériques, diurèse excessive. Cette concentration du sang en albumines peut aisément s'apprécier en clinique par l'examen du sérum au réfractomètre, procédé dont je me suis servi avec R. Demanche, parallèlement à l'hématimétrie et à l'hémochromométrie, pour étudier les variations physiologiques et pathologiques de la masse du sang et qui a depuis été mis à profit par divers auteurs.

Dans les vraies polyglobulies, il y a néoformation de globules rouges. C'est ce qu'on voit dans l'*érythrémie* ou maladie de Vaquez, où l'on constate, avec un taux de 7 à 10 millions de globules par millimètre cube, une augmentation de la masse du sang (pléthore vraie) et de sa viscosité, une splénomégalie et un accroissement de l'élimination du fer. La moelle osseuse montre des lésions de suractivité. La radiothérapie splénique a paru produire de bons effets.

C'est encore ce qu'on voit dans les *érythrocytoses* ou polyglobulies réactionnelles qui se développent, pour compenser l'insuffisante oxygénation du sang ou anoxémie, aux altitudes élevées, dans la cyanose congénitale, les cardiopathies et les asphyxies par obstacle respira-

toire, certaines affections spléniques et, d'une façon passagère, dans certaines intoxications hémolytiques et dans l'excitation de la moelle osseuse provoquée par l'opothérapie médullaire ou sanguine.

En injectant à des chiens du sang citraté, pendant plusieurs semaines, de manière à produire une « pléthore expérimentale », Krumbhaar et Chanutin (1) ont constaté que l'hémoglobine augmente jusqu'à un maximum de 226 0/0 ; puis, après la cessation des transfusions, elle diminue et il se produit une anémie modérée. La destruction sanguine appréciée par l'excrétion d'urobiline augmente pendant la période de pléthore et encore davantage pendant l'anémie pléthorique. Il semble que la moelle osseuse passe par une période de repos pendant la pléthore, puis par une reprise d'activité ensuite.

B. — Processus hémolytiques.

Dans certains états morbides, l'hémoglobine diffuse hors des globules et peut être décelée dans le plasma : c'est ce qu'on appelle l'hémoglobinémie.

Il importe, pour reconnaître cet état pathologique, d'éviter une cause d'erreur : si l'on se borne à rechercher l'hémoglobine, soit à l'œil nu (sang laqué), soit au spectroscope, dans le *sérum*, il peut se faire que la diffusion de l'hémoglobine hors des globules soit un phénomène cadavérique, consécutif à la coagulation. C'est donc dans le *plasma* que doit être, en principe, recherchée l'hémoglobinémie.

1. — Conditions générales de l'hémolyse.

L'hémolyse peut être produite par des causes très variées. L'injection d'une grande quantité d'eau dans les veines provoque, par abaissement de la concentration du plasma, le laquage des globules. Divers agents toxiques, qualifiés de *cylhémolytiques*, mettent aussi l'hémoglobine en liberté : hydrogène arsénié, chlorates, acide pyrogallique, acide phénique, venins de serpents, etc.

Une hémolyse beaucoup moins brutale s'observe encore dans des *infections* aiguës telles que le rhumatisme, la fièvre typhoïde, la streptococcie, le paludisme ; dans des infections chroniques telles que la tuberculose, la syphilis, les suppurations ; dans les affections parasitaires de l'intestin.

D'une façon générale, deux ordres de conditions déterminent l'hémolyse : des altérations des globules et des altérations du plasma.

1. E.-B. KRUMBHAAR et A. CHANUTIN, *Journ. of experim. med.*, 1^{er} juin 1922.

La *fragilité globulaire*, qui se mesure en faisant agir des solutions hypotoniques sur les hématies, se voit notamment dans certains ictères dits hémolytiques et accompagnés d'anémie; souvent alors

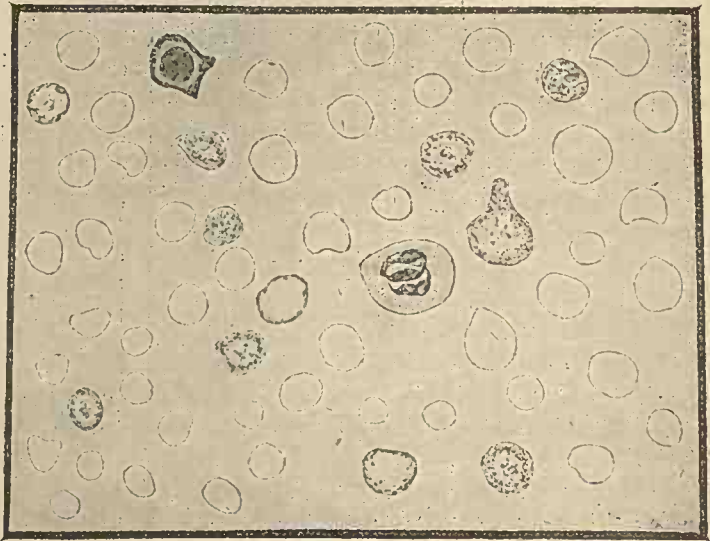


Fig. 82. — Hématies granuleuses.

les hématies sont granuleuses dans une proportion de 10 à 20 0/0; parfois il y a des globules nains (microcythémie) quand il s'agit d'ictère congénital.

La *RÉSISTANCE GLOBULAIRE* se mesure en recherchant, avec des solutions de chlorure de sodium à des concentrations progressivement décroissantes, celle à partir de laquelle se produit l'hémolyse. Dans ces solutions, dont le taux va de 9 0/00 à 0,5, sous un volume de XIX gouttes, on fait tomber une goutte de sang, on agite et on attend le dépôt des globules pour lire le résultat.

Une technique qui paraît préférable consiste, au lieu d'ajouter le sang complet, à déplasmatiser les globules (Widal, Abrami et Brulé) en recevant le sang dans une solution saline oxalatee, en centrifugeant et en lavant plusieurs fois le dépôt de globules à l'eau salée physiologique. C'est l'émulsion de globules lavés qu'on ajoute aux solutions salines diversement concentrées pour la mesure de la résistance globulaire.

En général, la fragilité des globules est plus sensible avec cette dernière méthode. L'absence de toute hémolyse laisse le liquide clair et transparent au-dessus du culot rouge des globules. L'hémolyse franche donne un liquide rouge vif et transparent. Entre ces deux extrêmes se voit un début d'hémolyse avec un liquide jaune rosé. Pour le sang normal, le début de l'hémolyse, qu'on désigne parfois par le symbole II, apparaît dans la solution à 4,5 0/00 et correspond à la *résistance minima*; la teinte rose (II), à la *résistance moyenne*, dans la solution à 4 0/00; la teinte rouge hémolytique (HI), à la *résistance maxima*, dans la solution à 3,5 ou 3 0/00.

L'*AUTO-AGGLUTINATION DES HÉMATIES*, c'est-à-dire l'agglutination des glo-

bules rouges par le sérum du même sujet, accompagne souvent la fragilité globulaire dans les ictères hémolytiques acquis, mais non dans les ictères congénitaux.

La résistance globulaire peut être augmentée dans certains ictères d'origine hépatique et dans certaines anémies. Elle est diminuée dans les *ictères hémolytiques*.

Le pouvoir hémolytique du plasma, qu'on recherche dans le sérum, tient soit à la présence de poisons hémolysants, soit à l'existence de propriétés qu'on rapporte à des hémolysines. On constate ces *hémolysines* dans certains cas d'ictère dit hémolysinique, où la résistance globulaire est normale et où il n'y a presque pas d'hématies granuleuses.

On distingue des hémolysines *naturelles*, qui existent dans le sérum d'une espèce donnée pour les globules d'autres espèces, et des hémolysines *artificielles*, créées à la façon des anticorps par l'introduction dans l'organisme de globules étrangers : ces hémolysines sont alors spécifiques.

À l'état pathologique, on a pu constater quelquefois la présence d'iso-hémolysines, thermolabiles, dans la chlorose (Maragliano, 1892), dans des ictères (J. Camus et Pagniez, 1901 ; Castaigne et A. Weill, Guillaïn et Guy Laroche ; Guillaïn et J. Troisier). L'existence d'auto-hémolysines, plus rare, est signalée dans la rougeole, la scarlatine et nombre de maladies aiguës (Dufourt), le cancer, la malaria, la syphilis, l'ankylostomiase et surtout, comme on le verra plus loin, dans les ictères et l'hémoglobinurie.

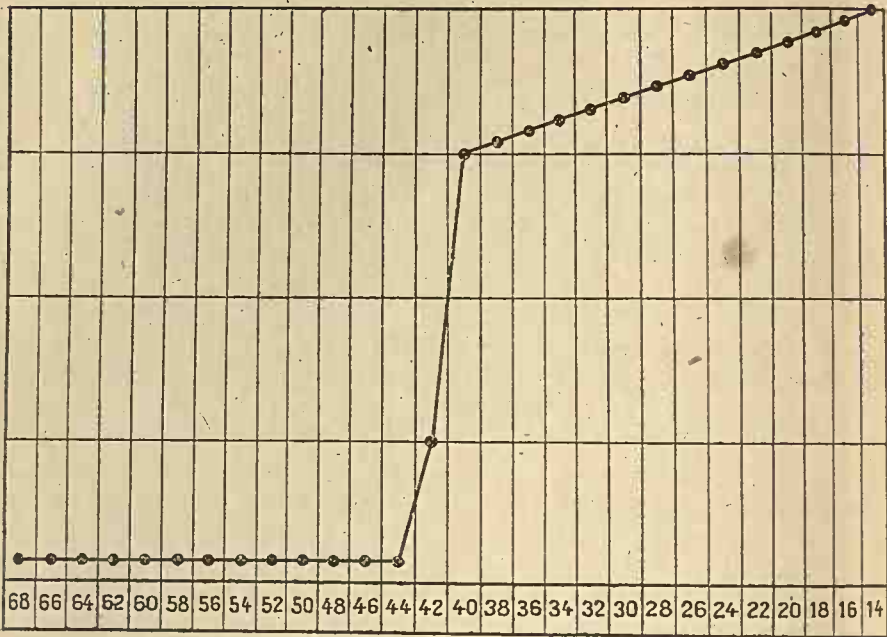
Il est possible qu'à l'état normal il y ait un équilibre entre des auto-hémolysines et une antihémolysine dont on a pu montrer l'existence.

Ajoutons que dans certains exsudats, Jean Camus et Pagniez ont trouvé des hémolysines.

2. — Variétés cliniques.

Les processus hémolytiques entraînent divers troubles.

D'abord ils provoquent l'anémie et ses conséquences. Puis, si la quantité d'hémoglobine mise en liberté est considérable, l'hémoglobine sort des vaisseaux et s'élimine par la bile et l'urine. On observe l'hémoglobinocholie expérimentale chez les animaux intoxiqués par la toluylène-diamine, l'aniline, le pyrogallol, les chlorates, la glycérine, le phosphore, l'arsenic. L'hémoglobinurie l'accompagne quand l'hémoglobininémie est encore plus considérable. Le taux d'hémoglobine dissoute dans le plasma qui paraît nécessaire pour le passage dans l'urine (seuil d'excrétion) correspondrait à $\frac{1}{57}$ de la masse totale du sang, d'après Jean Camus.



F. BORREREAU del.

FIG. 83. — Résistance globulaire normale chez un sujet sain.

M. L...
25 octobre 1907
Chimie totale

○- - - globules rouges déformés.
— sang total.

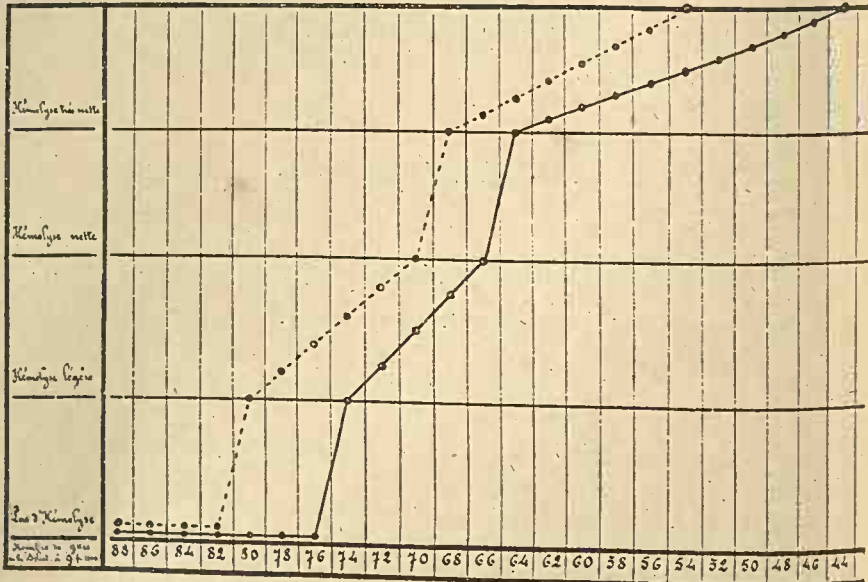


FIG. 84. — Étude comparée d'un cas de fragilité globulaire par le procédé de VAQUEZ et par celui de WIDAL.

Parmi les **anémies hémolytiques**, on ne range ni la chlorose, ni l'anémie pernicieuse, encore que Chauffard et Jean Troisième aient constaté par exception, dans cette dernière affection, une iso-hémolysine dans un cas accompagné d'ictère ; mais on fait une place à l'anémie cancéreuse et à celles qui accompagnent les hémoglobinuries et les ictères dits hémolytiques, dont nous aurons bientôt à reparler.

Chez l'homme, on observe l'hémoglobinurie dans diverses infections aiguës, notamment la fièvre bilieuse hémoglobinurique et dans l'état morbide très particulier décrit sous le nom d'hémoglobinurie paroxysmique *a frigore*.

La **méthémoglobinurie** est un des symptômes d'une maladie singulière, qui sévit chez les pêcheurs du golfe de Narmeln sur la côte allemande de la Baltique⁽¹⁾ (Frisches Haff), et se manifeste par une grande faiblesse, des douleurs dans la nuque, les reins et les membres, l'émission d'urines brunes, sans fièvre. L'accès dure un jour, mais laisse à sa suite une grande faiblesse, de la bradycardie et parfois des signes de néphrite.

La cause et la nature de cette affection ont été très discutées.

On l'attribue à des composés arsenicaux hémolytiques provenant des usines de produits chimiques de Königsberg⁽²⁾.

La **fièvre bilieuse hémoglobinurique** est une maladie des pays chauds. Elle débute par un brusque accès de fièvre accompagné de douleurs lombaires et les urines prennent une teinte foncée, malaga, presque noire. Des vomissements bilieux, une diarrhée bilieuse, de l'ictère, des douleurs hépatiques et épigastriques apparaissent. Puis, la fièvre qui a été intermittente, ou rémittente, ou irrégulière, tombe en même temps que surviennent des sueurs profuses. On observe pendant la maladie une déglobulisation rapide et comparable à celle des accès pernicieux palustres. Les urines hémoglobiques sont troubles et laissent déposer un sédiment abondant de cylindres hyalins et hémoglobiques et de matière granuleuse brunâtre. L'albuminurie peut survivre quelque temps à l'hémoglobinurie. Dans les cas graves, on voit survenir une oligurie prononcée, puis l'anurie, et les malades meurent au milieu d'accidents d'adynamie, d'algidité, d'urémie.

La cause de cette maladie est discutée. Considérée par beaucoup d'auteurs comme une manifestation pernicieuse du paludisme, car on a souvent constaté chez les malades des antécédents palustres et même

1. GAELINGER, « Une nouvelle maladie. La maladie du golfe », *Paris médic.* 20 déc. 1924, p. 529.

2. LAWETZKY, « Die Haffkrankheit », *Deut. med. Wochenschr.*, 17 oct. 1924, p. 1444 ; — SEEGER et TIDOW, « Klinische Beobachtung über eine ungewöhnliche Erkrankung unter den Fischern des Frischen Haffs », *Münch. med. Wochenschr.*, 17 oct. 1924, p. 1455 ; — ROSENOW et TIETZ, « Die Haffkrankheit », *Klin. Wochenschr.*, 28 oct. 1924, p. 1991 ; — LENTZ, « Ueber die Haffkrankheit », *Med. Klin.*, 4 janv. 1925, p. 4 ; — J. MOUZON, « La maladie du Haff, nouveau type d'hémoglobinurie toxique », *Presse médic.*, 26 août 1925, p. 1144.

la présence de l'hématozoaire, elle est attribuée par d'autres à l'action de la quinine donnée à ces malades. Toutefois l'hémoglobinurie quinique ne s'accompagne pas des mêmes accidents cliniques. Aussi a-t-on pensé que la quinine agirait seulement comme une cause occasionnelle chez des sujets prédisposés par le paludisme. Il en ressort, du moins, que la quinine est contre-indiquée dans le traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, de même, d'ailleurs, que d'autres antipyrétiques tels que l'antipyrine, la phénacétine.

Pour d'autres auteurs, la fièvre bilieuse hémoglobinurique est une maladie propre (Manson, Sambon), régnant dans certaines contrées où règne aussi le paludisme, mais non toutefois dans toutes les régions palustres. Elle peut se développer chez des blancs qui n'ont jamais eu de paludisme : j'en ai observé un cas avec Saint-Girons (1). On ne trouve, d'ailleurs, pas toujours l'hématozoaire dans le sang des malades.

L'hémoglobiurie paroxystique a frigore, comme son nom l'indique, consiste en des accès provoqués par le refroidissement général ou seulement partiel du corps : par exemple lorsque le sujet sort d'un endroit chaud pour s'exposer au froid du dehors, ou qu'il plonge simplement les mains dans l'eau glacée.

L'accès débute par un violent frisson, avec fièvre, prostration et émission d'urines rouges, plus ou moins foncées, suivant une gamme ascendante, puis descendante. Cette urine renferme, outre de l'hémoglobine dissoute, des débris granuleux, des cylindres et des hématies reconnaissables et diversement altérées (2).

L'albumine précède dans l'urine l'hémoglobine et lui survit quelque temps. Il y a parfois des accès avortés où l'albuminurie apparaît seule, sans hémoglobinurie.

Pendant les accès on observe quelquefois du purpura, de l'urticaire, des œdèmes aigus, des ecchymoses phlycténoïdes. L'ictère léger n'est pas rare.

On constate dans le sang pendant l'accès les modifications des états de choc et l'on attribue, comme dans ceux-ci, les accidents aux altérations subies par les colloïdes du plasma et des globules.

On note une diminution des globules rouges et une diminution plus grande encore du taux de l'hémoglobine. La résistance des globules rouges peut être normale, même au moment des accès. Je l'ai trouvée, avec Feuillié, légèrement diminuée dans un cas. Foix et Salin (3), Gil-

1. Ch. ACHARD et F. SAINT-GIRONS, « Fièvre bilieuse hémoglobinurique. Remarques sur la pathogénie de l'hémoglobinurie », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 31 mai 1912, p. 749.

2. Ch.-C. DENNIE et Oswald H. ROBERTSON (« Study of a case of paroxysmal hemoglobinuria. Serum reactions : urobilin and hemoglobin excretion », *Arch. of int. med.*, 15 août 1915, p. 205) évaluent, dans un cas, la quantité totale d'hémoglobine excrétée à la destruction de 6 cm³,3 de sang. Plus de 90 0/0 de cette hémoglobine était excrété en deux heures seulement.

3. Ch. FOIX et H. SALIN, « Un cas d'hémoglobinurie paroxystique a frigore par altération globulaire », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 31 déc. 1909, p. 941.

bert et Chabrol ont fait des constatations analogues. On a signalé quelquefois, dans des cas de Salin, Lévy-Valensi, Hijmans van den Bergh, une fragilité particulière des globules rouges pour le sérum humain normal.

J'ai signalé avec E. Feuillié (1) une diminution importante des leucocytes : la leucolyse expliquerait l'abondante excrétion d'urates qui a parfois été notée.

Le sang prélevé pendant l'accès se coagule, mais le caillot peut ensuite se redissoudre spontanément, comme l'a montré Hayem. Toutefois, immédiatement avant l'apparition de l'hémoglobine dans l'urine, la coagulation est accélérée, le caillot ne se rétracte pas (Widal, Abrami et Brissaud), ce qui est attribué à la disparition des globulins, phénomène qui s'observe dans tous les chocs colloïdaux, comme je l'ai fait voir avec Aynaud (2).

En dehors des accès, dans certains cas, Ehrlich a montré qu'on pouvait, en faisant plonger dans l'eau glacée un doigt du malade, ligaturé à sa base, provoquer, dans le sang de ce doigt refroidi, une hémoglobinémie locale. De ce *phénomène d'Ehrlich*, il y a lieu de rapprocher le *phénomène de Donath et Landsteiner* : un mélange de globules rouges du malade dans son propre sérum étant plongé d'abord dans la glace fondante pendant 1/2 heure, puis porté à l'étuve à 37°, l'hémolyse s'y produit. Il en est de même pour le mélange de globules normaux avec le sérum du malade, ce qui montre qu'il y a dans le sérum des sujets atteints d'hémoglobinurie paroxystique une propriété spéciale. Celle-ci, d'après Widal et Rostaine, serait une insuffisance momentanée d'une antihémolysine qui fait normalement équilibre aux propriétés hémolysantes. Toutefois la *phénomène de Donath et Landsteiner* n'est pas constant dans l'hémoglobinurie *a frigore* : il manquait chez des malades de Meyer et Emmerich, Hijmans van den Bergh, Graff et Müller, Moro, Noda et Benjamin (3).

Il est à remarquer que, dans l'accès, le plasma n'est pas toujours nettement teinté d'hémoglobine et parfois même ne l'est pas. D'autre part, l'urine renferme, outre l'hémoglobine dissoute, des débris de globules rouges, des masses granuleuses donnant la réaction du fer, si bien qu'on peut se demander si toute l'hémoglobine existait bien pré-

1. Ch. ACHARD et E. FEUILLIÉ, « Hémoglobinurie paroxystique », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*, 7 févr. 1908, p. 223.

2. Ch. ACHARD et M. AYNAUD, « Le globulin », *Sem. médic.*, 14 avril 1909, p. 169 ; « Les globulins dans l'anaphylaxie », *C. R. de la Soc. de biol.*, 10 juill. 1909, t. 67, p. 83.

3. W. CZERNECKI, « Hämoglobinurie und Hämolyse », *Wien. klin. Wochenschr.*, 1908, n° 42 ; — GRAFF et MUELLER, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak.*, 1908 ; — MORO, NODA et BENJAMIN, *Münch. med. Wochenschr.*, 16 mars 1909, p. 545 ; — FEJES et KEUTZLER, *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1910, Bd 71, p. 194 ; — NEUBAUER, 27^e Congr. allem. de méd. int., avril 1910 ; — HIJMANS VAN DEN BERGH, *Rev. de méd.*, janv. 1911, p. 63.

formée dans le plasma ou si elle est sortie des globules après leur extravasation et pendant la traversée du rein : en d'autres termes si l'hémoglobinurie est due exclusivement à l'hémoglobinémie ou si elle ne résulte pas, au moins pour une part, de l'hématurie suivie d'hémolyse intraurinaire. J'ai rapporté avec Feuillié et Saint-Girons quelques faits d'hémoglobinuries diverses qui paraissent favorables à cette dernière interprétation, et je citerai plus loin des expériences à son appui.

A l'autopsie de malades morts d'hémoglobinurie paroxystique on a signalé, notamment dans un cas de Dieulafoy et Widal (1), des LÉSIONS RÉNALES qui consistent en une infiltration pigmentaire, ferrugineuse, des cellules des tubes contournés et des anses ascendantes de Henle. En certains points les cellules étaient disloquées et la lumière des tubes était remplie d'amas pigmentaires. Ces lésions sont comparables à celles des hémoglobinuries toxiques et de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, au sujet desquelles on peut aussi se demander s'il n'y a pas un mécanisme commun pour la destruction des globules à leur passage à travers le rein.

La PATHOGÉNIE de l'hémoglobinurie paroxystique est fort discutée.

A la suite des recherches de Jean Camus et Pagniez (2), on a rattaché cette maladie à une cause musculaire. On observe chez le cheval hémoglobinurie qui s'accompagne de paralysies, que les travaux de Lucet (3) attribuent à des lésions des muscles avec mise en liberté de leur hémoglobine dans le plasma : d'où résulte ensuite le passage du pigment dans l'urine. Or, chez l'homme, on connaît quelques cas où des phénomènes de parésie avec contracture (Meyer-Betz), des douleurs musculaires (Forster), ont fait émettre l'hypothèse de lésions des muscles ; mais ces faits manquent non seulement du contrôle anatomique, mais aussi de l'étiologie *a frigore*. On a rangé encore dans cette catégorie pathogénique une variété fort rare d'hémoglobinurie orthostatique (Comby) ou lordotique, bien distincte étiologiquement de l'hémoglobinurie *a frigore*, mais comparable à l'albuminurie orthostatique et dans laquelle les modifications de la circulation rénale me paraissent bien plus vraisemblables qu'une dissolution de l'hémoglobine musculaire.

D'après Jean Camus et Pagniez, l'hémoglobine musculaire serait bien plus diffusible à travers le rein que l'hémoglobine globulaire, celle-ci ne passant dans l'urine que lorsqu'elle atteint le taux de 2,3 0/0 dans le sang.

1. DIEULAFOY, *Man. de pathol. int.*

2. J. CAMUS et Ph. PAGNIEZ, « Hémoglobinurie d'origine musculaire », *C. R. de l'Acad. des sc.*, 11 août et 24 nov. 1902 ; — Jean CAMUS, *Les hémoglobinuries. Étude pathogénique*, Thèse de Paris, 1903.

3. A. LUCET, « Hémoglobinurie paroxystique *a frigore* du cheval », *Presse médic.*, 4 juin 1910, p. 417.

En étudiant expérimentalement, avec E. Feuillié (1), les effets des injections intra-veineuses de divers sucs cellulaires : sang laqué, suc musculaire, suc leucocytaire, nous avons produit l'hémoglobinurie et constaté des lésions rénales, caractérisées par l'extravasation du sang dans les glomérules et par des altérations hémolytiques dans les tubes. Ces lésions et l'hémoglobinurie s'obtenaient alors même qu'on ne décelait aucune hémoglobémie dans le plasma. En injectant dans le sang de la méthémoglobine ou de la carboxyhémoglobine, c'est de l'oxyhémoglobine que l'on trouvait dans l'urine. Il nous est arrivé de trouver, après injection de suc musculaire, plus d'hémoglobine dans l'urine que nous n'en avons introduit avec ce suc, de sorte qu'il est impossible d'attribuer à la seule élimination de l'hémoglobine du plasma l'hémoglobine urinaire. En diminuant la toxicité de la macération de muscles, sans modifier sa teneur en hémoglobine, nous avons constaté qu'elle produisait une hémoglobinurie moindre.

Aussi avons-nous conclu que l'action toxique des sucs de tissus provoquait des lésions rénales hémorragiques dont l'importance était plus grande que celle de l'hémoglobémie pour expliquer l'hémoglobinurie expérimentale.

Dans le même ordre d'idées, Gilbert, Chabrol et H. Bénard (2) ont émis l'opinion que le parenchyme rénal compléterait la destruction des globules sensibilisés par les organes hématopoïétiques.

Bien que, comme il est dit plus haut, le plasma, pendant l'accès, ne contienne souvent que peu ou pas d'hémoglobine, et que celle-ci, introduite dans le sang, ne passe pas avec une grande abondance dans l'urine (3), c'est à l'hémoglobémie que la plupart des auteurs attribuent la présence de l'hémoglobine dans l'urine.

Mais l'altération hémolytique du sang est interprétée de différentes façons.

Cherchant à expliquer le phénomène de Donath et Landsteiner, Widal et Rostaine avaient admis que la substance antihémolytique normale, spécialement « frileuse » chez l'hémoglobinurique, serait empêchée d'agir, de sorte que la sensibilisatrice, ayant toute liberté pour se

1. CH. ACHARD et E. FEUILLIÉ, « Contrib. à l'étude de l'hémoglobinurie expérimentale », *Arch. de méd. expériment.*, sept. 1911, p. 532.

2. A. GILBERT, E. CHABROL et H. BÉNARD, « Sur la pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique (syndrome spléno-hépaté-rénal) », *Presse méd.*, 30 nov. 1912, p. 1001.

3. Dans nos expériences avec E. Feuillié, nous avons vu s'éliminer pendant le même temps (quatre-vingts minutes), après introduction dans le sang, les taux suivants de ces diverses substances :

Lactose.....	55	à 52	0/0
Ferrocyanure de potassium		32	—
Bilirubine		15	—
Hémoglobine (sang laqué)	5,8	à 6,4	—
Caséine		2	—

fixer sur les globules, en déterminerait l'hémolyse par l'alexine. Ensuite, Widal, Abrami et É. Brissaud (1) ont retrouvé pendant l'accès les caractères de la « crise hémoclasique », c'est-à-dire la chute de pression, la leucopénie, les troubles de la coagulabilité, les modifications de l'indice de réfraction du sérum. Aussi ont-ils étendu à l'hémoglobulinurie paroxystique la théorie du choc colloïdal, c'est-à-dire du déséquilibre colloïdal du plasma, estimant que, sous l'influence du froid, une grande quantité de sensibilisatrice et d'alexine serait mise en liberté dans le plasma.

Quelques auteurs ont supposé que la fragilité spéciale des globules, pourtant rarement constatée, devait être mise au premier plan pour expliquer l'hémoglobulinémie. Enfin, comme on a trouvé la rate volumineuse chez les malades en dehors des accès, et qu'on a pu extraire de la rate normale des produits hémolytiques (Gilbert et Chabrol, Nolf), on a songé à faire jouer à cet organe un rôle, qui, en tout cas, ne paraît pas pouvoir être primitif et principal.

Il est difficile, au milieu de toutes ces théories et des données diverses qui les ont motivées, de faire la part de ce qui peut légitimement revenir à chacune d'elles. On ne saurait refuser un rôle aux altérations du sang ; on ne saurait non plus, à mon avis, négliger les altérations rénales. Il se pourrait que l'altération du sang, certainement primitive, n'entraînant pas toujours l'hémolyse intra-vasculaire, ni une hémolyse suffisante pour rendre compte de l'hémoglobulinurie ; mais que cette altération sanguine fût toujours suffisante pour altérer le rein et provoquer des microhémorragies où l'hémolyse se produirait d'autant plus facilement que le sang extravasé est déjà du sang malade.

Notons que les antécédents de syphilis sont fréquents dans l'hémoglobulinurie *a frigore* et que l'indication d'un traitement antisiphilitique, souvent efficace, s'impose en pareil cas. Les diverses tentatives thérapeutiques n'ont pas beaucoup éclairé la pathogénie de la maladie. Le chlorure de calcium, hémostatique, a procuré quelques bons résultats (Neilson et Terry). Un sérum riche en antisensibilisatrice et préparé en injectant à des animaux du sérum humain chauffé, a donné à Widal et Rostaine quelques effets passagers. L'auto-sérothérapie, tentée par Widal, Abrami et E. Brissaud, les injections de sérum de cheval, ou de sérum d'homme normal, essayées par Glassner et Pick, celles de propeptone conseillées par Nolf, ont agi de même. Mais ce sont des moyens qui n'ont rien de spécifique et qui réussissent parfois dans les états de choc, quelles qu'en soient la forme et la cause.

1. F. WIDAL, P. ABRAMI et É. BRISSAUD, « L'auto-anaphylaxie. Son rôle dans l'hémoglobulinurie paroxystique, etc. », *Sem. méd.*, 24 déc. 1913, p. 613.

MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES DES DÉRIVÉS DE L'HÉMOGLOBINE

On ne connaît pas exactement sous quelle forme circule pour s'éliminer ou pour être utilisé de nouveau le fer provenant de la dislocation de l'hémoglobine tant à l'état normal qu'à l'état pathologique. On pense que dans le foie, le dédoublement donne lieu à la formation de bilirubine qui s'élimine et d'une très petite quantité d'hématoporphyrine, et que le fer s'élimine en petite partie par la bile, le reste étant transporté par les leucocytes dans la rate et la moelle osseuse pour servir à la formation de nouvelles molécules d'hémoglobine.

A. — Hémosidérose.

Ce qui paraît bien établi, c'est que, dans le cas d'hémolyse importante, avec résorption d'une grande quantité d'hémoglobine décomposée, le fer peut s'accumuler en différents points de l'organisme sous forme de dépôts granuleux qui donnent la réaction du bleu de Prusse, et qui sont constitués par l'hydrate d'oxyde de fer appelé *rubigine* par Auscher et Lapidus. Lorsque ces dépôts de rubigine ou *pigment ocre* sont assez abondants, il en résulte l'état pathologique décrit par Quincke en 1875 et appelé *sidérose* ou mieux *hémosidérose*, dont la forme la mieux étudiée s'accompagne de cirrhose hépatique et est connue sous le nom de *cirrhose bronzée*.

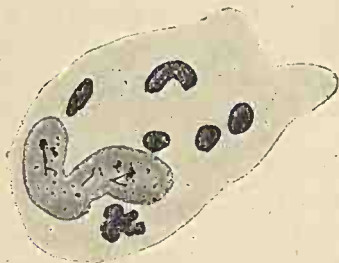


FIG. 85. — Globule blanc infiltré de pigment ocre coloré en noir par le sulfhydrate d'ammoniaque (CASTAIGNE).

L'hémosidérose s'observe dans les maladies qui donnent lieu à des hémorragies : hématomes, épanchements hémorragiques des séreuses, ecchymoses et purpura ; dans la forme orthoplastique de l'anémie pernicieuse ; dans les ictères hémolytiques ; dans les intoxications par l'acide pyrogallique, le sulfure de carbone ; dans la fièvre bilieuse hémoglobininurique, l'hémoglobininurie paroxystique. Expérimentalement on la produit par des injections de sang dans le péritoine ou sous la peau.

En général, dans ce groupe de cas auxquels on pourrait donner le nom de *formes hémolytiques* de l'hémosidérose, ce sont les signes d'hémolyse qui dominent et la pigmentation ferrique des organes est relativement discrète.

Mais, dans d'autres cas, on observe des symptômes de cirrhose hépatique et dans ces *formes cirrholiques*, ces symptômes tendent à prédominer dans le tableau clinique. La cirrhose peut, d'ailleurs, présenter des types variés. On rencontre parfois des cirrhoses banales au cours desquelles se sont produites des hémorragies suivies de résorption du sang épanché ; la sidérose est discrète, mais on peut voir dans ces cirrhoses accidentellement pigmentaires, en quelque sorte, le premier degré de la cirrhose pigmentaire proprement dite.



Fig. 86. — Tubes urinifères infiltrés de pigment ocre. (D'après J. CASTAIGNE et M. CHIRAY.)

La cirrhose pigmentaire paludéenne, bien décrite par Kelsch et Kiener, habituellement hypertrophique et biveineuse, est un exemple de dépôts de pigment ocre dans les cellules hépatiques et dans les travées scléreuses d'un foie cirrhotique. Le pigment provient ici de l'action du parasite du paludisme sur l'hémoglobine des globules rouges. Le sidérose se constate aussi dans la rate, les ganglions. On peut trouver du pigment noir dans les leucocytes et l'endothélium vasculaire.

Mais le type le plus achevé des cirrhoses pigmentaires est celui de la cirrhose bronzée.

Ses LÉSIONS sont multiples. Le foie est généralement gros ; il pèse de 700 à 3.000 grammes, il est dur, lourd et de teinte rouillée. La cirrhose est généralement biveineuse. Elle s'accompagne parfois d'autres lésions : le cancer primitif (Letulle), l'adénome (Brault), l'adéno-cancer (Achard et Leblanc), l'hépatite nodulaire (Gilbert), le cancer nodulaire (Blanton et Healy), la tuberculose (Duhot).

La rate est hypertrophiée et fortement pigmentée. Les ganglions sont aussi surchargés de pigment, à l'état de grains mûriformes dans les lacunes vasculaires et inclus dans les leucocytes et les macrophages. On

trouve, en outre, en quantité variable, le pigment dans le pancréas, les reins, les surrénales, le cœur, les poumons, le corps thyroïde, les cellules sécrétantes des glandes salivaires et des glandes sudoripares.



FIG. 87. — Cirrhose pigmentaire.

Coupe histologique passant par un espace porte et montrant que le tissu scléreux ainsi que les cellules hépatiques sont infiltrés de pigment ocre (CASTAIGNE).

Il est remarquable que ce sont en général les cellules actives qui sont pigmentées, et dans le foie, comme Castaigne l'a bien mis en évidence, ce sont les cellules saines qui sont pigmentées, non les cellules altérées, fait que nous avons pu vérifier avec Leblanc ⁽¹⁾ dans un cas d'adéno-cancer. Il ne s'agit donc pas d'une dégénérescence au sens propre du mot. Enfin on peut observer, particulièrement sur le péritoine, des taches de pigmentation ardoisée qui ne donnent pas la réaction du fer.

1. Ch. ACHARD et A. LEBLANC, « Cirrhose bronzée », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 23-déc. 1921, p. 1689; — Ch. ACHARD, « Cirrhose pigmentaire », *Journ. des praticiens*, 28 janv. 1922, p. 49.

La cirrhose bronzée ne se voit guère que chez l'adulte et dix fois plus souvent chez l'homme que chez la femme. Son étiologie reste imprécise, mais n'est peut-être pas très différente de celle des cirrhoses ordinaires, avec la part importante qu'y prend l'alcoolisme (1). On a fait jouer un certain rôle à l'intoxication par les sels de cuivre.



FIG. 88. — Cellules du foie, imprégnées de pigment ocre coloré en noir par le sulfhydrate d'ammoniaque (CASTAIGNE).

Le TABLEAU CLINIQUE est celui de la cirrhose, mais souvent il s'y ajoute d'autres symptômes.

D'abord on y peut observer une pigmentation bronzée de la peau. On l'a rattachée d'abord à la pigmentation ferrugineuse du tégument. Mais celle-ci ne se constate que dans les glandes sudoripares, de sorte que la *sidérodermie* n'est pas la cause de la pigmentation générale de la peau, dans laquelle on voit du pigment mélanique abondant en son siège ordinaire dans le corps muqueux de Malpighi. La teinte bronzée paraît donc imputable à une *mélanodermie* (2), d'autant plus que la pigmentation atteint parfois les muqueuses, la muqueuse buccale notamment, comme dans la maladie d'Addison, et qu'on a pu voir

le syndrome addisonien s'associer à la cirrhose bronzée, avec des lésions des surrénales.

En outre on peut voir s'associer à la cirrhose pigmentaire le syndrome du diabète, qui tantôt précède les signes de cirrhose et tantôt n'apparaît qu'au cours de celle-ci. C'est même sous le nom de *diabète bronzé* qu'ont été décrits les premiers cas de cirrhose pigmentaire. Mais en réa-

1. Edw.-S. MILLS, « Hemochromatosis with special reference to its frequency and to its occurrence in women », *Arch. of int. Med.*, sept. 1921, vol. 34, p. 292, d'après les expériences de F.-B. MALLORY, Fr. PARKER and R.-N. NYE, *Journ. of med. res.*, 1921, vol. 42, p. 461.

2. On peut rapprocher de ces constatations celles de JONA (*Accad. di med. di Padova*, 13 déc. 1909), qui, dans la sidérose viscérale, a trouvé du pigment non ferrugineux déposé dans le réticulum malpighien et entre les faisceaux du derme. Ce pigment donne à la peau une teinte jaune que l'auteur propose d'appeler *ochrodermie*. La nature différente du pigment cutané et du pigment viscéral serait due à la différence d'affinité des tissus pour les constituants des globules rouges qui se trouvent dissous dans le plasma. Cette ochrodermie a été trouvée par Jona dans l'anémie pernicieuse, les cachexies tuberculeuse, cancéreuse et palustre, les septicémies, les grands épanchements hémorragiques.

Dans la cirrhose bronzée, Mills (*loc. cit.*) reconnaît les deux types de pigment cutané : le pigment hémotogène dans le chorion autour des glandes et dans le tissu adipeux sous-cutané, et le pigment mélanique addisonien. Les deux types de pigmentation peuvent survenir séparément ou simultanément.

lité] le diabète, ou plus exactement l'insuffisance glycolytique, n'est qu'un élément variable du tableau clinique. Ce trouble nutritif ne présente rien de particulier dans ses caractères quand il s'associe à la cirrhose pigmentaire, pas plus, d'ailleurs, que lorsqu'il s'associe à la cir-

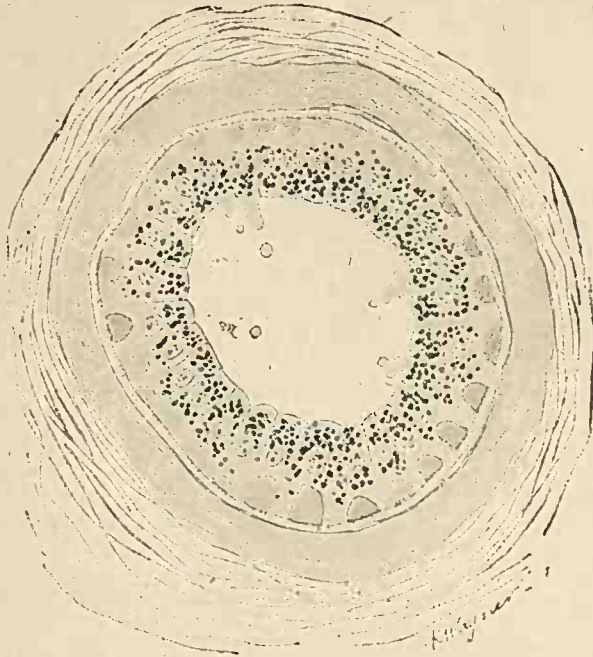


FIG. 89. — Dessin schématique d'un canal sécréteur d'une glande sudoripare, dont les cellules sont infiltrées de pigment ocre (CASTAIGNE).

rhose [banale. On observe dans la cirrhose bronzée l'insuffisance glycolytique à tous ses degrés, depuis le syndrome du diabète au complet jusqu'à la forme atténuée de la glycosurie et de l'hyperglycémie, provoquées. On peut donc invoquer pour cette insuffisance glycolytique comme pour toutes les autres, une altération des fonctions non pas du foie, mais du pancréas, qui est quelquefois le siège de lésions visibles.

Ainsi le tableau clinique de la cirrhose pigmentaire présente une *forme complète* avec le trépied symptomatique de la cirrhose, de la pigmentation cutanée et du diabète, et des *formes dissociées* où manquent soit la pigmentation de la peau, soit l'insuffisance glycolytique, soit enfin ces deux troubles à la fois.

La PATHOGÉNIE de la cirrhose pigmentaire a donné lieu à des théories opposées en apparence, mais en réalité conciliables.

Une théorie hépatogène, soutenue d'abord par Hanot et Chauffard,

attribue la formation du pigment ferrique à la suractivité du foie. Une théorie hématogène, défendue par Regaud et Duverney, l'attribue à des altérations du sang, les lésions du foie étant consécutives.

A la vérité, l'examen du sang ne montre guère d'altérations globulaires : légère anémie, légère fragilité, d'une manière inconstante. Mais l'hémossidérose du foie peut être produite expérimentalement par injection de sang dans le péritoine ou sous la peau, voire même par injection de sels solubles de fer, et, dans ces conditions, l'hyperhépatie peut être démontrée en injectant dans la veine porte des poisons que le foie est capable d'arrêter en plus grande proportion qu'à l'état normal (Castaigne et Chiray). Quant à la cirrhose qu'on trouve si communément dans les cas d'hémossidérose hépatique, il semble qu'elle intervienne en concourant à l'encombrement du foie par le fer. Tandis que le foie normal contient 0^{gr},15 de fer par kilogramme, certains cas de sidérose en ont fourni de 7 à 11 grammes à Lapicque, 16 à Hess et Zurhelle. Tandis que sur 450 foies pris au hasard, Gouget ne trouve de pigmentation ferrique que dans 47 cas, soit un peu plus de 10 0/0, il la trouve dans 52 cas sur 88 foies cirrhotiques, soit 59 0/0.

L'hémolyse paraît donc être une cause nécessaire de l'hémossidérose, mais une cause qui n'est nullement suffisante, et la cirrhose est une cause adjuvante. Mais on ignore pourquoi le fer se précipite dans le foie sous la forme visible des granulations de rubigine, alors qu'il n'y existe à l'état normal que sous une forme dissimulée. On a comparé ce phénomène à celui de la dégénérescence graisseuse où certains lipoides passent de l'état invisible à l'état visible sans que leur proportion augmente dans les cellules ; mais il y a toutefois cette différence que dans la dégénérescence graisseuse, la rupture des liaisons lipoidiques est le fait d'altérations cellulaires, tandis que la précipitation sidérosique se produit dans des cellules saines. Peut-être serait-il plus juste de comparer cette précipitation à celle des urates dans des tissus qui semblent sains.

La destinée des granulations de rubigine accumulées dans le foie et dans la rate paraît être surtout de s'éliminer par les lymphatiques, puis dans la circulation sanguine qui les généralise aux divers organes. Les ganglions lymphatiques s'en surchargent au passage et Lapicque y a même trouvé 18^{gr},50 de fer 0/00 de tissu frais, alors que le foie n'en contenait que 11^{gr},13 et la rate 4^{gr},20.

Si l'on admet l'opinion de P. Chevallier ⁽¹⁾ qui fait de la rate un organe d'assimilation du fer où ce métal s'accumule en réserve sous une forme favorable à son utilisation, l'on peut concevoir que, si elle remplit insuffisamment son rôle, soit par un trouble de sa fonction, soit par un excès d'apport, le foie, organe d'excrétion, se surcharge de fer inerte et que la sidérose hépatique traduise l'effort de l'organisme pour se débarrasser du fer inassimilable. On conçoit aussi que la cirrhose, en gênant cette excré-

1. P. CHEVALLIER, « La fonction splénique », *Presse médic.*, 8 août 1923, p. 691.

tion, facilite la surcharge des cellules hépatiques et principalement des cellules saines et actives. Quant à la surcharge des macrophages des divers organes, elle indique un effort de suppléance pour remédier à l'insuffisance assimilatrice de la rate.

B. — Sulfhémoglobine.

Une modification de l'hémoglobine, attribuée à la présence d'acide sulfhydrique dans le sang, a été décrite sous le nom de *sulfhémoglobine*. Elle se reconnaît à la présence, dans le spectre sanguin, d'une raie dans le rouge (entre 615 et 623), distincte de celle de la méthémoglobine, qui est un peu plus large et située plus à gauche (entre 620 et 645).

Il s'agit, cliniquement, de cas de cyanose persistante, qui ne sont imputables ni à des lésions cardio-vasculaires, ni à des troubles pulmonaires. Les malades ont une coloration bleue des ongles et des lèvres, des palpitations, de la faiblesse, du nervosisme avec une constipation opiniâtre. Cet état peut aboutir au coma.⁽¹⁾

Certains de ces cas relèvent de la méthémoglobinémie, d'autres de la *sulfhémoglobinémie*.

Cette dernière a été observée d'abord par Stokvis (1902), puis par Talma et par Van den Bergh (1905).

On a pensé que la cause en était un trouble intestinal amenant des putréfactions et le passage d'hydrogène sulfuré dans le sang. Mais il n'y a pas ordinairement d'altération semblable du sang dans les cas d'obstacle à la circulation des matières intestinales. Steensma invoque l'absorption de petites quantités de nitrites provenant de la bouche.

Dans les expériences de Clarke et Hartley, dans un sang normal, la sulfhémoglobinémie augmente, en présence d'hydrogène sulfuré, par l'addition de nitrites réducteurs. D'après les recherches de Mackenzie Wallis sur quatre malades, la salive renfermerait un bacille producteur de nitrites. H. van den Bergh et Engelkes ont fait apparaître, chez un malade constipé, la sulfhémoglobinémie en lui donnant du soufre par la bouche. Les dérivés de l'aniline interviennent peut-être dans l'étiologie. Snapper a observé deux malades dont la sulfhémoglobinémie disparut lentement après qu'elles eurent cessé de prendre de la phénacétine ; chez le chien, il a produit la sulfhémoglobinémie en donnant à la fois du soufre et de la phénacétine.

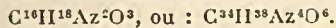
1. V.-R. MASON et F.-D. CONROY, « Sulphæmoglobinæmia », *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, déc. 1921, vol. 32 ; — Hijmans Van DEN BERGH et ENGELKES, *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 24 juin 1922, I, p. 2499 ; — SNAPPER, *Ibid.*, p. 2520 ; — A. WILLENSE, *Ibid.*, 29 juill. 1922, II, p. 445.

Chez un nourrisson, Willemse fit disparaître la maladie au moyen d'un traitement par l'huile de ricin.

C. — Hématoporphyrine.

L'hématoporphyrine, dérivé non ferrugineux qui s'obtient artificiellement par l'action de l'acide bromhydrique sur l'hématine, paraît se former physiologiquement en petite quantité dans le foie. A l'état morbide, cette formation peut être augmentée, ce qui provoque l'élimination de ce corps par l'urine qui prend une coloration rouge pourpre et même, si cette *hématoporphyrinurie* est assez prononcée, la teinte rouge des vins de Bourgogne. Souvent l'urobilinurie s'associe à l'hématoporphyrinurie, ce qui est invoqué à l'appui de l'origine hépatique de ce trouble pathologique (1).

On donne pour formule à l'hématoporphyrine :



Dans l'urine, elle peut se précipiter avec le sédiment. On l'isole en la précipitant par la chaux ou la baryte, ou encore par l'acide acétique.

C'est à ce corps qu'est due la couleur rouge de l'urine chez des sujets qui ont pris du sulfonal, du trional, du tétronal.

On décrit plusieurs formes cliniques d'hématoporphyrinurie (2).

La FORME AIGÜE COMMUNE, rencontrée surtout chez la femme, dans les deux tiers des cas, se traduit par la triade de troubles fonctionnels : coliques intestinales, vomissements et constipation opiniâtre, survenant par accès sans raison apparente, et accompagnée de fièvre dans la moitié des cas. On peut voir aussi apparaître une douleur épigastrique, souvent irradiée à la région lombaire ou aux membres inférieurs, et les signes d'une dilatation de l'estomac et de l'intestin grêle par spasme duodénal ou iléal, avec le tableau de la dilatation aiguë de l'estomac ou du duodénum, et simulant diverses affections de l'abdomen, telles que l'appendicite, l'occlusion intestinale, la colique hépatique, la colique néphrétique.

Les urines ont la couleur rouge porto ou malaga. On y trouve de l'uro- et de l'entéro-hématoporphyrine et, dans un tiers des cas, de l'albumine et des cylindres.

Le sang ne contient pas ordinairement d'hématoporphyrine ni d'hématine.

Puis apparaissent graduellement des troubles nerveux. Ce sont des

1. HANS GUENTHER, *Die Bedeutung der Hæmatoporphyrine in Physiologie und Pathologie*, 1922.

2. FR. HARBITZ (de Christiania), « Hematoporphyrinuria as an independent disease (hematoporphyrinuria) and as a symptom of liver disease and intoxications », *Arch. of int. Med.*, 15 mai 1924, vol. 33, p. 632.

névralgies, de l'hyperesthésie, de l'insomnie, des attaques épileptiques, du délire, des signes de polynévrite. On a signalé l'amaurose.

La mort survient quelquefois plusieurs semaines après une attaque aiguë. Snapper (1) a observé des paralysies mortelles.

A l'autopsie, on a trouvé des dépôts de pigment ferrugineux (sidérose) et non ferrugineux (hématoporphyrine) dans le foie et quelquefois la rate, et une coloration des os (crâne, sternum et côtes) et des racines dentaires en brun acajou par l'hématoporphyrine (C. Hegler, E. Fränkel et O. Schumm) (2). Dans le rein on a noté la dégénérescence graisseuse avec des granulations pigmentaires. Le tube digestif présente sur la muqueuse gastro-intestinale de l'hyperémie et des érosions. Il n'y a pas de lésion constante du système nerveux, mais l'artériosclérose est fréquemment observée. La moëlle osseuse montre une régénération active de globules rouges, ce qui a permis de penser qu'il s'agissait d'un phénomène compensateur d'une destruction globulaire excessive.

La FORME AIGUË TOXIQUE s'observe après l'usage prolongé de sulfon-méthane (sulfonal, trional, tétronal). Elle se rencontre surtout aussi chez des femmes.

Elle débute également par la triade fonctionnelle de coliques, vomissements et constipation ; puis apparaissent une pigmentation de la peau et des muqueuses, et des troubles nerveux.

Le saturnisme serait une cause fréquente d'hématoporphyrinurie d'après Tage Plum (3).

Elle a été encore observée dans d'autres intoxications : barbital, phéno-barbital, acétanilide, nitrobenzine, chloroforme (4).

Une FORME CHRONIQUE, rare, parfois familiale et congénitale, se manifeste par des lésions cutanées, qui surviennent après l'exposition à la lumière. Elles consistent en érythèmes, pigmentations, hydroa œstivale ou vacciniforme des parties découvertes en été (5).

Ces troubles s'expliquent par les curieuses propriétés de fluorescence dont est douée l'hématoporphyrine. Les globules rouges qui ont été en contact avec une solution de cette substance restent intacts à l'obscurité, mais s'hémolysent à la lumière, même après lavage, de sorte qu'il y a fixation du pigment sur ces globules. Les souris blanches auxquelles on a injecté de l'hématoporphyrine meurent après une à trois heures d'insolation, sans doute par suite de l'altération des hématies imprégnées d'hématoporphyrine.

1. I. SNAPPER, *Klin. Wochenschr.*, 18 mars 1922.

2. C. HEGLER, E. FRÄNKEL et O. SCHUMM, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1913, p. 18.

3. Tage PLUM, *Nord. Hyg. Tidsskr.*, 1921, Bd 2, p. 191.

4. Johan NICOLAYSEN, *Norsk. Mag. f. Laegevidensk.*, 1901, Bd 24.

5. JEANBRAU, *Un cas d'hématoporphyrinurie*, XX^e Congrès franç. d'urologie, oct. 1920, p. 226.

On a distingué par la spectroscopie une *uroporphyrine* et une *coproporphyrine*, qui existent en faibles quantités dans l'urine et les selles des sujets normaux. Selon H. Fischer, l'hémoglobine du sang se transforme en bilirubine sans passer par la coproporphyrine, et c'est la myohémoglobine qui forme la coproporphyrine éliminée par les selles et l'urine. Dans les porphyrinuries pathologiques, on trouve, outre la coproporphyrine, de la globine provenant de la myohémoglobine.

Kammerer a trouvé par la méthode spectroscopique une troisième variété de porphyrine qui se forme dans l'intestin après ingestion de sang et *in vitro* sous l'action de bactéries putrides sur le sang. Mais, d'après Fischer (1), elle ne passe point dans l'urine.

Snapper (2), qui n'accorde que peu de valeur à la recherche des réactions du sang dans les selles pour le diagnostic des hémorragies occultes par lésions d'ulcère ou de cancer du tube digestif, estime, au contraire, que, dans ces affections organiques, l'hémoglobine subit plus facilement la décomposition jusqu'à la porphyrine et conseille de rechercher le spectre de celle-ci. C'est surtout, d'après lui, l'absence de porphyrine qui aurait de la valeur en permettant d'écarter le diagnostic de lésion organique.

D. — Bilirubine.

Les dérivés non ferrugineux de l'hémoglobine jouent à l'état pathologique un rôle important. Ils peuvent être produits en excès ou être retenus dans l'organisme.

On calcule qu'à l'état physiologique, chez l'homme, il y a quotidiennement 12 grammes d'hémoglobine détruits pour la sécrétion de la *bilirubine*.

Le mécanisme de cette destruction a été très discuté. On tend à ne plus admettre la formation de la bilirubine dans la cellule hépatique. La bilirubine serait préformée dans le sang, où d'ailleurs elle ne se montre pas toxique, car dans les ictères avec rétention de bilirubine les phénomènes toxiques, quand il y en a, résultent d'une rétention conjointe des sels biliaires. On a pensé que la rate, où se détruisent des globules rouges, interviendrait dans le processus ; on a trouvé, en effet, dans le parenchyme splénique du chien, des propriétés autohémolytiques, mais ces propriétés qui sont thermostabiles et différentes par là des hémolysines, semblent liées dans leur action à la grande fragilité des globules du chien, et l'on n'en constate pas de semblables chez l'homme, le mouton, le porc, le lapin. On doit aussi remarquer que la splénectomie n'empêche pas, après injection veineuse d'hémoglobine ou de subs-

1. H. FISCHER, *Münc. med. Wochenschr.*, 31 août 1923 ; — H. KAMMERER, *Ibid.*

2. SNAPPER, « Procédés spectroscopiques de recherche du sang dans les fèces », *Arch. des mal. de l'appareil digestif*, oct. 1924, p. 677.

tances qui provoquent l'hémolyse, l'élimination urinaire et par conséquent la formation de la bilirubine.

La bilirubine paraît moins difficilement diffusible que l'hémoglobine. Elle passe dans les sérosités pathologiques, mais on ne la trouve guère dans le liquide céphalo-rachidien. Elle passe dans diverses sécrétions, l'urine, les larmes, la salive, la sueur, le lait. On en trouve normalement d'après Gilbert et ses élèves, des traces dans le sérum sanguin.

L'ictère, dans la plupart des cas où il n'est pas dû à un trouble de la sécrétion, mais à un processus hémolytique anormal, a pour cause la fragilité des globules. Toutefois un petit nombre d'ictères hémolytiques peuvent être qualifiés d'hémolysiniques, parce qu'on y trouve une résistance globulaire normale et des propriétés hémolytiques du sérum (Chauffard et Jean Troisier).

Autrefois beaucoup d'ictères étaient attribués à l'obstruction des voies biliaires (ictère par rétention) et à la résorption des pigments de la bile. On y rattachait non seulement les cas de calculs, de compression, de tumeurs, mais on admettait encore des ictères par angiocholite oblitérante, par dislocation des canalicules dans les cirrhoses et les dégénérescences aiguës, des ictères par bouchon muqueux de catarrhe biliaire et même des ictères émotifs par spasme des conduits. Actuellement on admet que la plupart des angiocholites et des hépatites ont une origine sanguine et que les ictères qu'elles provoquent sont dus pour la plupart à des troubles sécrétoires qui frappent les cellules hépatiques. On ajoute que l'obstacle excrétoire, comme dans toutes les glandes, peut retentir sur la sécrétion et l'arrêter.

Formée avec excès, notamment dans des foyers hémorragiques, la bilirubine peut aussi donner lieu à l'ictère.

L'ictère bilirubinurique s'accompagne de bilirubinémie. Tandis qu'à l'état normal le sérum ne renferme que $\frac{1}{36.000}$ de bilirubine, dans l'ictère la proportion peut s'élever à $\frac{1}{900}$ c'est-à-dire 40 fois plus. La bilirubine colore alors toutes les humeurs et déborde dans les sécrétions ; mais il faut pour qu'elle passe dans l'urine que son taux sanguin dépasse le seuil d'excrétion rénale.

RECHERCHE DE LA BILIRUBINE. — *Urine.* — La réaction de Gmelin, classique, se fait en versant avec précaution, le long des parois d'un verre conique renfermant l'urine, de l'acide nitrique nitreux qui gagne le fond : à la surface d'union des deux liquides apparaissent des anneaux colorés : l'anneau vert caractérise la biliverdine. Cette réaction, fort simple, n'est pas très précise, ni très sensible.

Au spectroscopie, la bilirubine éteint toute la partie droite du spectre. Mais d'autres corps peuvent exister dans l'urine, dont le spectre se superpose à celui de l'urobiline.

Le procédé de Grimbert consiste à précipiter la bilirubine par une solution de chlorure de baryum, à reprendre le précipité par l'alcool chlorhydrique à chaud additionné au besoin d'une ou deux gouttes d'eau oxygénée : il se produit une

coloration verte dont l'intensité est proportionnelle à l'abondance de la bilirubine.

Sérum. — Le procédé de Grimbert peut être employé.

Le procédé de Gilbert, Herscher et Posternak utilise la réaction de Gmelin, en versant dans un tube fin de l'acide nitrique nitreux, puis du sérum qui forme au contact de l'acide un coagulum jaunâtre; au-dessus de la teinte jaune apparaît un petit anneau bleuâtre, qui commence à être visible quand il y a 25 milligrammes de bilirubine par litre de sérum, soit $\frac{1}{40.000}$. On peut doser par dilutions successives.

Le procédé de Fouchet (d'Angers) précipite les albumines du sérum par l'acide trichloracétique et le perchlorure de fer. La bilirubine donne au précipité albumineux une teinte verte et l'on apprécie la quantité de pigment par comparaison avec une échelle chromométrique.

Matières fécales. — La bilirubine n'existe pas à l'état normal dans les matières fécales, qui renferment seulement son produit de transformation la stercobiline ou même le stercobilinogène, les analogues de l'urobiline et de l'urobilinogène.

Pour déceler la bilirubine, on émulsionne des matières fécales dans 10 à 15 centimètres cubes d'eau, on verse X gouttes de sublimé acétique, on agite et on attend douze à vingt-quatre heures : le liquide surnageant est coloré en vert s'il y a de la bilirubine, en rose s'il y a de la stercobiline (réaction de Triboulet).

Le pigment rouge brun, reconnaissable surtout dans l'urine à ce qu'il donne avec l'acide nitrique nitreux une teinte rouge brun et non verdâtre comme la bilirubine, peut coexister avec ce dernier pigment ou se trouver seul dans certains ictères.

E. — Urobiline.

L'urobiline, qui se rencontre normalement en très petite quantité dans le sérum et l'urine, peut exister avec quelque abondance dans certains états pathologiques, particulièrement dans les affections chroniques du foie. Plus diffusible que la bilirubine, elle est aussi moins colorante. Elle peut, d'ailleurs, accompagner ou suivre, au cours de certains ictères, la bilirubine dans l'urine. Plus diffusible, elle traverse le rein alors qu'elle se trouve dans le sang à un taux plus faible que la bilirubine et alors que celle-ci, accumulée dans le sang, ne paraît pas dans l'urine. C'est ce qui fait qu'on peut voir la bilirubinémie sans bilirubinurie, mais avec urobilinurie.

RECHERCHE DE L'UROBILINE. — *Urine.* — Au spectroscopie l'urobiline donne une bande d'absorption entre le vert et le bleu (entre les raies b et F). Ses solutions additionnées d'une trace de sel de zinc donnent une belle fluorescence verte qu'on peut rechercher dans l'urine après défécation par le réactif de Denigès, agitation avec du chloroforme thymolé et décantation.

Comme l'urine fraîche ne renferme que de l'urobilinogène et que les réactions employées transforment ce dernier en urobiline, Grimbert a proposé pour rechercher le chromogène d'employer le réactif d'Ehrlich (solution chlorhydrique de paradiméthylamidobenzaldéhyde) dont quelques gouttes ajoutées à l'urine font apparaître une coloration rouge.

Sérum. — Le procédé de Grigaut précipite les albumines du sérum par ébullition avec une solution d'acide acétique et de perchlorure de fer; on sépare par filtration et le filtrat traité par le chloroforme qui en extrait l'urobiline permet de rechercher la fluorescence caractéristique avec de l'acétate de zinc.

Matières fécales. — On peut employer la réaction de Triboulet, indiquée pour la bilirubine.

Il est préférable de traiter les matières par l'alcool amylique, de filtrer et de rechercher la fluorescence en ajoutant de l'acétate de zinc.

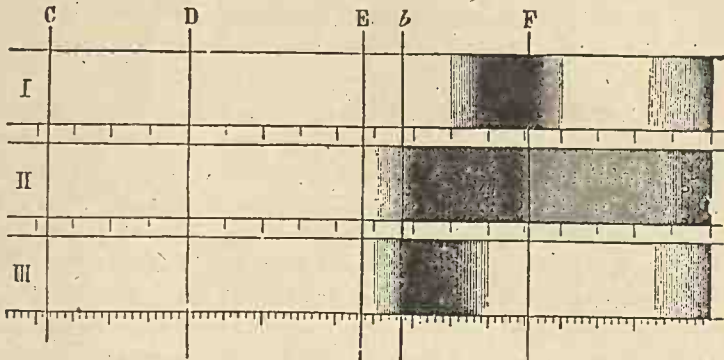


FIG. 90. — Spectres des pigments urinaires.

I. Spectre de l'urobiline dans l'urine acide;

II. Spectre des pigments biliaires dans l'urine;

III. Spectre de l'urobiline en solution dans l'urine traitée par le chlorure de zinc ammoniacal (d'après HAYEM).

L'urobilinurie pathologique a beaucoup été étudiée par les cliniciens, à cause de la signification qu'on lui a prêtée suivant les diverses théories pathogéniques.

Hayem et P. Tissier en faisaient le pigment du foie malade et lui attribuaient une origine hépatique (*théorie hépatique*); mais on voit souvent dans les affections graves du foie la bilirubinurie sans urobilinurie et inversement l'urobilinurie peut exister seule dans la convalescence d'ictères bénins. Une *théorie entéro-hépatique*, assez séduisante, admettait que l'urobiline formée dans l'intestin normalement aux dépens de la bilirubine et résorbée par la veine porte, n'était plus arrêtée par le foie malade et passait dans la circulation générale pour s'éliminer par le rein; mais, d'après Langevin et Brulé, on peut observer des cas où le foie est malade et où les matières fécales renferment de la stercobiline, sans qu'il se produise d'urobilinurie, et inversement Gilbert et Herscher, Jean Troisier, Brulé ont signalé des cas où, malgré l'absence de stercobiline dans les selles, l'urobilinémie et l'urobilinurie n'en existaient pas moins. Aussi Gilbert et Herscher ont-ils proposé une *théorie rénale*, suivant laquelle la transformation de bilirubine en urobiline se ferait dans le rein; mais on trouve habituellement, en cas d'urobilinurie, l'urobiline préformée dans le sang et les sérosités. Suivant certains au-

teurs, l'urobiline se formerait par réduction dans les divers tissus aux dépens de la bilirubine (*théorie tissulaire*). Déjà, en 1887, Hayem invoquait, pour certains cas, une *théorie hémalique* d'après laquelle, sans insuffisance hépatique, la destruction du sang épanché donnerait lieu à la formation d'urobiline (1); depuis, Lesné et Ravaut ont montré que l'hémolyse engendre de l'urobiline et les constatations de Widal, Abrami et Brulé établissent que dans l'ictère hémolytique l'urobilinurie existe habituellement sans bilirubinurie. Il faut, en effet, comme nous l'avons indiqué plus haut, une cholémie assez forte pour que la bilirubinurie ait lieu, tandis que l'urobilinurie se produit avec un taux bien moins élevé dans le sang.

En somme, à l'heure actuelle, les divers pigments biliaires paraissent se former non exclusivement dans le foie mais un peu partout dans l'organisme, et l'on ne saurait fonder une classification des ictères sur la nature du pigment qui imprègne les humeurs et les tissus. On s'était appliqué autrefois à distinguer les *ictères biliphéiques* et *hémaphéiques* (Gubler), les ictères *orthopigmentaires* et *mélapigmentaires* (Boix, 1895), les ictères *choluriques* et *acholuriques*, les ictères *par rétention* et les ictères *pléiochromiques*. En réalité les pigments qu'on trouve chez les ictériques sont souvent multiples et en proportions variées, sans rapport avec la forme clinique. De plus, ces pigments ne sont guère toxiques et ce sont les acides biliaires qui paraissent être surtout la cause des phénomènes morbides imputables à l'imprégnation biliaire de l'organisme. Il peut, d'ailleurs, arriver que les pigments ne soient pas retenus alors que les acides biliaires le sont et réciproquement; c'est ce qu'on appelle les *ictères dissociés* décrits par Widal, Abrami et Brulé. On n'y observe pas non plus, d'ailleurs, la cholestérinémie, comme l'ont remarqué Chauffard, Guy Laroche et Grigaut. Il y a même des rétentions biliaires latentes, étudiées par Brulé et Garban (1914), au cours d'affections hépatiques et de maladies générales, dans lesquelles les urines concentrées du matin renferment seulement de l'urobiline et donnent la réaction de Hay caractéristique des acides biliaires. En général, les ictères urobilinuriques sont peu colorés; ce sont les ictères de la *cholémie familiale* de Gilbert, les *ictères hémolytiques*, les ictères de certaines *affections chroniques du foie* (cirrhoses veineuses, foie cardiaque); ils peuvent exister sans cholalurie dans les ictères hémolytiques, ou avec cholalurie dans les affections du foie.

Quant aux ictères francs, ils s'accompagnent toujours de bilirubinurie. Dans ceux qui sont dus à une obstruction biliaire (ictères par rétention), les selles sont habituellement décolorées, et l'on oppose à ces cas ceux dans lesquels les selles sont fortement colorées, ce qu'on attri-

1. Dans des recherches que j'ai faites autrefois avec Morfaux, cherchant à nous procurer de l'urobiline en l'extrayant de l'urine, nous en avons trouvé une source particulièrement abondante dans l'urine d'un malade qui, à la suite d'une fracture de la clavicule, résorbait un volumineux hématome.

bue à un excès de matière colorante dans la bile (polycholie, pléiochromie). Mais, suivant Brulé, la coloration des selles est trompeuse sous ce rapport parce qu'elle dépend beaucoup de la rapidité de la tr. versée digestive : si la traversée est rapide, la bilirubine est abondante dans les matières fécales ; dans d'autres cas, on peut voir des selles décolorées mais qui contiennent en abondance de la stercobiline.

Selon Chabrol, H. Bénard et Gambillard (1), on doit distinguer deux sortes d'ictères dissociés.

Dans l'ictère dissocié au profit des sels, observé dans les cirrhoses veineuses, où la réaction de Hay dans l'urine est positive, sans bilirubinurie ni urobilinurie, Lemierre et Brulé pensent que les sels biliaires sont seuls retenus par le foie. Mais le tubage duodénal montre que la bile renferme des sels biliaires. Il faut, d'ailleurs, tenir compte de la diffusibilité plus grande de ces sels que des pigments à travers le rein.

Dans l'ictère dissocié au profit des pigments, observé dans l'ictère catarrhal avec selles plus ou moins décolorées, réaction de Gmelin positive et réaction de Hay négative dans l'urine, Lemierre et Brulé invoquent une rétention élective de la bilirubine par la cellule hépatique. Or, le tubage duodénal montre une quantité très notable de pigments mais aussi une moindre proportion de sels biliaires. C'est probablement parce que la sécrétion de ces sels est diminuée. Suivant Chabrol, il se produit dans toute rétention biliaire une biligénie dissociée ; l'organisme continue d'élaborer des pigments, parce que les déchets hémoglobiques sont les mêmes qu'à l'état normal, mais la production des sels biliaires se tarit. Il est possible que le noyau de l'acide cholalique, commun aux glyco-taurocholates et à la cholestérine, contribue alors à former l'excès de cholestérine existant dans le sang.

D'autre part il y a des polycholies dissociées. Dans l'ictère hémolytique, la formation exagérée de pigments résulte de la destruction excessive de globules rouges. Le tubage duodénal montre que, si les sels biliaires parviennent dans l'intestin comme à l'état normal, les pigments sont très accrus.

III

THÉRAPEUTIQUE FERRUGINEUSE

Il serait téméraire, en raison de l'incertitude qui nous cache encore le mécanisme des échanges ferrugineux dans l'organisme, d'esquisser une thérapeutique rationnelle des troubles de ces échanges. Nous ne connaissons guère, pratiquement, que le traitement des anémies par le

1. E. CHABROL, H. BÉNARD et M. GAMBILLARD, « Le tubage duodénal en pathologie hépatique et biliaire », *Journ. méd. franç.*, déc. 1924, p. 481.

fer, et nous avons vu plus haut que cette thérapeutique même était incertaine.

On a pensé, suivant l'opinion de Bunge, que seules pouvaient être efficaces les composés organiques du fer, spécialement les aliments riches en fer et les médicaments extraits de ces aliments.

Bunge pensait qu'à l'état normal le fer minéral n'est pas absorbé dans l'intestin. Cependant, pour expliquer les résultats favorables de la médication ferrugineuse dans les anémies, il admettait que, chez les anémiques, les troubles digestifs, produisant du sulfure d'hydrogène ou des sulfures alcalins dans l'intestin, donnaient lieu à la formation de sulfure de fer avec le fer médicamenteux, de sorte que, ces sulfures cessant d'attaquer le fer alimentaire, celui-ci pourrait alors s'absorber. Le fer médicamenteux n'aurait ainsi qu'un rôle protecteur.

Cette conception est abandonnée aujourd'hui que l'on sait que le fer médicamenteux peut être absorbé.

Mais le problème thérapeutique, dans les anémies, n'est nullement réduit à faire absorber du fer. Ce n'est pas généralement l'apport de fer qui est insuffisant, mais l'aptitude à l'utiliser.

Les anémies hémorragiques, récentes, uniques comme celle qui suit la saignée, sont facilement réparables ; celles qui sont répétées, dont la cause subsiste, le sont bien plus difficilement et les chlorotiques ne peuvent utiliser leur propre fer pour faire des globules et activer leurs combustions organiques.

Pour résoudre cette question, il nous faudrait d'abord connaître d'une façon plus précise le chaînon ferrugineux qui se fixe sur la molécule d'hémoglobine et la manière de l'intégrer dans cette molécule.

En dehors de toute théorie, la médication ferrugineuse donne, dans bien des cas d'anémie, des résultats assez décevants. En ce qui concerne le fer minéral, les expériences ont fourni des données contradictoires. Il semble ressortir des recherches récentes qu'il faut, pour obtenir de bons effets, donner des doses élevées (0^{gr},30 à 0^{gr},75 de lactate de fer par jour, Lichtenstein ; 3 grammes de fer réduit, Lindberg ; 0^{gr},50 à 1 gramme, Alder) (1).

Les médicaments ferrugineux les plus employés sont, pour l'usage interne :

Le fer réduit par l'hydrogène ;

Le chlorure ferreux (*protochlorure de fer*) $\text{FeCl}_2 + 4\text{H}_2\text{O}$;

1. A. LICHTENSTEIN, anal. in *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1918, Bd 88, p. 387 ; — A. ALDER, « Zur Dosierung des Eisens ; die Vorzüge höher Dosen », *Schweiz. med. Wochenschr.*, 29 juill. 1920 ; — NAEGELI, « Zur Frage der Eisenwirkung bei Anämie, spezielle bei Chlorose », *Ibid.* — G. LINDBERG, « Ueber Anämie nach Influenza, nebst einigen Bemerkungen zur Eisentherapie der Anämien », *Acta medica scandinav.*, 1922, Bd 56, p. 2.

L'iodure ferreux (*protoiodure de fer*) FeI^2 , qui entre dans la composition des pilules de Blancard ;

L'oxalate ferreux (*protoxalate de fer*) ;

L'hydrate de sesquioxyde de fer (*sous-carbonate*) qui forme les pilules de Vallet ;

Le *tartrate ferrico-polassique* avec lequel se prépare la teinture de mars tartarisée ;

Le *peptonate de fer* ;

Le *sesquioxyde de fer hydraté* ou peroxyde de sesquioxyde de fer gélatineux $\text{Fe}^2\text{O}^3 \cdot 2\text{H}^2\text{O}$, qui s'emploie seulement comme contre-poison de l'acide arsénieux.

Pour l'usage externe, le *perchlorure de fer* Fe^2Cl^6 a joui d'une vogue peu justifiée comme hémostatique et coagulant : il est, en réalité, dangereux à cause des eschères et des embolies qu'il peut provoquer.

Un certain nombre d'eaux minérales sont ferrugineuses, la plupart contenant le fer à l'état de carbonate ou sulfate :

	0/00
Orezza (Rapagio)	0,128 et 1 ^{re} ,40 de CO^2
— (Pardina)	0,122 et 2 ^{re} ,24 de CO^2
Vichy (Lardy)	0,021
— (Mesdames)	0,017
La Bauche	0,057 et 0,0012 d'arséniate
Forges-les-Bains (Royale)	0,008 à 0,012
Bussang	0,012
— (Salmade)	0,0086
Cransac	
Rennes-les-Bains	
Renlaigue	
Sylvanès	
Pyrmont	
Spa	0,07 à 0,08
Saint-Moritz	0,03

SEPTIÈME DIVISION

AUTRES SUBSTANCES
MINÉRALES

FLUOR

Le fluor a été trouvé pour la première fois par Morichini dans l'émail et l'ivoire des dents. Berzélius confirma cette découverte et constata sa présence dans les os. Puis, en 1887, G. Tammann en trouva dans quelques tissus mous.

Il faut arriver aux recherches faites par A. Gautier et P. Clausmann (1) pour voir s'éclairer, grâce à un procédé perfectionné de dosage, la question du rôle du fluor dans l'organisme.

Ces auteurs ont trouvé du fluor dans tous les organes, mais en proportions très variables :

Ongles.....	0 ^{sr} ,009	0/0 de substance sèche
Émail dentaire.....	0 ,180	—
Os.....	0 ,056	—
Épiderme.....	0 ,017	—
Sang.....	0 ,002	—
Lait..... 0,0015 à	0 ,0004	—
Muscles striés.....	0 ,0005	—
Tissu élastique.....	0 ,0009	—

Sous le rapport de leur richesse en fluor, les divers organes sont classés par A. Gautier et Clausmann en trois groupes :

1^o Les organes pauvres en fluor sont les organes les plus différenciés : glandes, système nerveux, foie, reins, muscles. Le fluor n'y dépasse

1. A. GAUTIER, « Sur le fonctionnement et l'état du fluor chez les animaux », *Bull. de l'Académie de médecine*, 20 janvier 1912, p. 63.

pas 8 milligrammes 0/0 de substance sèche et descend au-dessous de 1 dans les muscles.

2° Les organes moyennement riches en fluor sont des organes de soutien ou de liaison, dont le rôle est plus passif qu'actif : dents, os, cartilages, tendons, tissu élastique. Le fluor n'y dépasse pas 88 milligrammes 0/0 de substance sèche.

3° Les organes les plus riches en fluor sont des produits épidermiques jouant un rôle de protection, tout passif, contre le milieu extérieur, et destinés à se séparer de l'organisme. C'est la voie d'excrétion du fluor, dont le taux y varie de 9 à 180. milligrammes 0/0 de substance sèche.

Dans l'œuf de poule, la quantité totale de fluor trouvée est sensiblement égale à celle du poussin naissant :

Parties de l'œuf	Poids	Fluor total	Fluor 0/0
Jaune	17 ^{gr} ,50	0 ^{mgr} ,900	5,14
Blanc	31 ,75	0 ,275	0,86
Membrane coquillère	4 ,80	0 ,027	9,44
Coquille	5 ,40	0 ,516	9,77
	<u>55^{gr},45</u>	<u>1^{mgr},718</u>	
Poussin naissant.....		1 ^{mgr} ,681	

On remarque que le taux du fluor dans l'œuf est surtout élevé dans les organes de protection : coquille et membrane coquillère, et qu'il est plus élevé aussi dans le jaune, beaucoup plus riche également en phosphore que le blanc.

Cette constatation, faite par A. Gautier et Clausmann, les a conduits à étendre cette comparaison aux divers tissus de l'organisme.

	0/0 de matière sèche		Phosphore pour 1 de fluor	
	Fluor	Phosphore		
Premier groupe	Cerveau de taureau.....	2 ^{mgr} ,80	1.271 milligr.	454
	— de bœuf (substance grise).	3 ,16	1.769	511
	— — — blanche.	3 ,65	1.804	494
	Thymus de mouton.....	3 ,97	2.282	574
	Thyroïde d'homme	2 ,12	997	470
	Testicule d'homme.....	4 ,24	1.349	318
	— de taureau	3 ,30	1.428	433
	Poumon de mouton	2 ,05	976	476
	Pancréas de mouton	2 ,31	1.061	452
	Foie d'homme.....	3 ,13	978	312
	Rein de taureau.....	3 ,02	1.350	447
	— d'homme	0 ,95	701	737
	Myocarde de taureau	0 ,84	605	720
	Muscles d'homme.....	0 ,57	817	1.493
Lait de vache.....	1 ,30	613	471	
— de femme	0 ,38	346	397	

	0/0 de matière sèche		Phosphore pour 1 de fluor	
	Fluor	Phosphore		
Deuxième groupe	Os humain. Diaphyse	56 ^{mgr} ,6	10.700 milligr.	189
	— Épiphyse	15 ,1	5.030 —	133
	Arêtes de poisson	57 ,9	7.749 —	134
	Écailles de poisson	59 ,9	8.283 —	140
	Émail des dents de chien.....	118 ,1	1.382 —	117
	Tissu élastique.....	0 ,90	100 —	111
Troisième groupe	Cartilage.....	4 ,73	245 —	52
	Poils de chien adulte.....	19 ^{mgr} ,7	14 ^{mgr} ,9	7,5
	— de vieux chien	8 ,9	56 ,8	6,4
	Ongles.....	9 ,4	52 ,4	5,5
	Épiderme humain	16 ,4	57	3,48

On voit sur ces tableaux que si le fluor et le phosphore croissent ensemble, ils ne se maintiennent cependant pas dans le même rapport. Ils ne sont liés qu'indirectement, par l'intermédiaire de la matière organique.

Dans les tissus du premier groupe, les rapports du fluor au phosphore oscillent généralement autour de 1 à 450.

Dans les tissus du second groupe, la proportion du phosphore au fluor diminue et n'est plus guère que le tiers de ce qu'elle est dans le précédent : il varie de 1 à 130 et 180. Les deux corps paraissent s'y trouver en partie minéralisés.

Enfin, dans les tissus du troisième groupe, le phosphore diminue encore et le rapport du fluor au phosphore est d'environ 1 à 5,5. Cette proportion est à peu près celle de certains minéraux : dans l'ongle le rapport $\frac{\text{fluor}}{\text{phosphore}} = \frac{1}{5,45}$ et dans l'apatite (fluophosphate) $\frac{1}{4,89}$;

dans l'épiderme, il est égal à $\frac{1}{3,5}$ et dans les apatites chlorées $\frac{1}{3}$. Dans ces tissus, le fluor est minéralisé, directement uni au phosphate sous la forme de fluophosphate impropre à la vie et destiné à être rejeté.

Le sang et le lait des herbivores sont plus riches en fluor et en phosphore que ceux des carnivores. Les organes à l'âge adulte sont aussi plus riches en ces deux corps que dans la vieillesse.

Le fluor de l'organisme lui est fourni principalement par les eaux de boisson.

Goldemberg (1), en donnant à des rats blancs du fluorure de sodium à la dose de 3 milligrammes par jour, a trouvé au bout de six à huit mois, outre de la sclérose rénale, une hypertrophie du corps thyroïde avec des lésions qui rappelaient celles du goître parenchymateux et colloïde.

D'après Mazé, les troubles de nutrition provoqués chez le rat par

1. L. GOLDEMBERG, *La Semana medica.*, Buenos-Ayres, 10 nov. 1921.

l'alimentation au lait écrémé sont combattus par l'addition à ce lait de fluor et d'iode (1).

On a remarqué, au voisinage des usines dégageant des émanations fluorées, que la végétation subissait d'importants dégâts et que les animaux de bétail, nourris de végétaux ainsi altérés, étaient atteints d'une sorte de cachexie ostéomalacique avec fractures spontanées. H. Cristiani et R. Gautier (2) ont reproduit ces lésions en additionnant de fluor des aliments normaux. Les os des animaux soumis à cette intoxication sont plus riches en fluor. Un foin contenant du fluor aux taux de 1 à 0,1 0/00 produit la cachexie mortelle en quelques semaines ou quelques mois.

Le fluor possède des propriétés antiseptiques : il détruit les ferments figurés, mais n'agit pas sur les ferments solubles.

On a quelquefois employé les fluorures de sodium, ammonium et calcium pour le lavage des voies urinaires infectées et, comme antiseptiques internes, contre les fermentations stomacales.

BROME ET IODE

Le brome et l'iode entrent dans la constitution de certains organes, où ils sont associés, mais sans qu'il y ait entre eux un rapport constant.

La présence de l'iode chez les animaux a été découverte en 1818 par J.-B. Dumas dans l'éponge calcinée. Chatin l'a trouvé en 1850 dans les algues marines et dans beaucoup d'animaux aquatiques, puis Bourcet (3) dans les animaux terrestres.

D'après Gallard (4), chez le lapin, l'iode se trouve dans les divers tissus aux taux suivants :

Sang.....	0 ^{gr} ,00042
Cœur et poumons	0 ,00050
Foie.....	0 ,00013
Rein et rate.....	0 ,00015
Cerveau et cervelet	0 ,00110

1. MAZÉ, *C. R. de l'Acad. des sc.*, 2 juin 1925.

2. H. CRISTIANI et R. GAUTIER, « Intoxication chronique d'origine alimentaire par le fluor », *C. R. de la Soc. de biol.*, 24 janv. 1925, t. 92, p. 139 ; « Émanations fluorées des usines. Étude expérimentale de l'action du fluor sur les végétaux », *Ann. d'hyg. publ.*, 1925, p. 49.

3. P. BOURCET, Thèse de Paris, 1900.

4. GALLARD, *C. R. de l'Acad. des sc.*, t. 128, p. 1120.

Mais c'est surtout dans le *corps thyroïde* que l'iode se rencontre : son taux y est estimé à 0^{gr},075 et 0^{gr},130 0/0. E. ZUNZ (1), chez des hommes sains, morts rapidement après de grands traumatismes de guerre, en a trouvé de 0^{mgr},44 à 4^{mgr},26 par gramme de substance sèche, ou 0^{mgr},11 à 0^{mgr},21 par gramme de substance fraîche. Ce taux était moindre chez des malades morts de broncho-pneumonie.

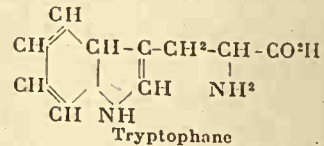
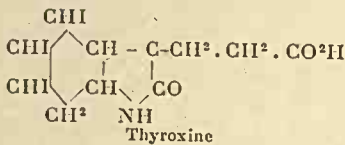
D'après Herzfeld et Klinger (2), la teneur du corps thyroïde en iode varie suivant les contrées : en Suisse, 45 0/0 des corps thyroïdes humains, non goitreux ou goitreux, n'en renferment que de 0 à 0,02 0/00, et 9 0/0 seulement de ces glandes 0,15 0/00 et au-dessus ; en Hollande, les corps thyroïdes qui en contiennent plus de 0,20 0/00 comptent pour 15 0/0. Des différences du même genre se constatent pour les animaux. En outre, chez les herbivores, le corps thyroïde est plus riche en iode que chez les carnivores. Enfin, en Suisse, ces auteurs ont trouvé plus d'iode en été qu'en hiver. Ces différences paraissent être surtout en rapport avec l'alimentation en plantes vertes.

On a isolé du corps thyroïde plusieurs substances iodées physiologiquement actives (3) :

L'*iodothyrine* de E. Baumann et Ross (1895) ;

L'*iodothyroglobuline* d'Ostwald (1899), qui est un produit de clivage moins avancé ;

La *thyroxine* de Kendall (1919), corps cristallisé, fusible à 250°, alcool-soluble, produit de clivage ultime, dont le squelette carboné est analogue à celui du tryptophane (tryptophane où 3 atomes d'iode sont fixés au noyau benzénique) :



L'*iodothyrine* renferme jusqu'à 10 0/0 d'iode ; l'*iodothyroglobuline*, 0,34 ; la *thyroxine* 60 0/0.

C'est à la *thyroxine* qu'est attribué le rôle important du corps thyroïde dans la régulation thermique et dans le métabolisme de base.

Kendall a obtenu 33 grammes de *thyroxine* en traitant 3.000 kilogrammes de thyroïde fraîche de porc. Son procédé consiste à hydrolyser par la soude, à éliminer les graisses, puis à acidifier le filtrat.

La quantité moyenne de *thyroxine* dans la thyroïde humaine est

1. Edg. ZUNZ, « Sur la teneur en iode du corps thyroïde de l'homme », Soc. belge de biol., 22 févr. 1919, C. R. de la Soc. de biol., 1919, t. 82, p. 894.

2. HERZFELD et R. KLINGER, Schweizer mediz. Wochenschr., 20 juill. 1922, Bd 52.

3. La *thyro-antilozone*, extraite par Fränkel, ne contient pas d'iode.

évaluée à 14 milligrammes, dont 0^{mgr},5 à 1 milligramme passeraient chaque jour dans le sang. Le principe actif de ce corps serait non l'iode, mais le groupe imino CO.NH. Un tiers de milligramme de thyroxine augmente de 1 0/0 le métabolisme basal.

D'après Gley (1), les *parathyroïdes* contiennent souvent plus d'iode que la thyroïde. Bourcet n'a pas trouvé d'iode dans la graisse, le cerveau, le pancréas, les globes oculaires. Dans le sang, d'après Gley et Bourcet, c'est seulement le sérum qui renferme de l'iode.

Certains végétaux alimentaires sont pour l'organisme la source principale de l'iode et du brome. Les amylacées et les fruits en contiennent peu ; le raisin et le vin plus ou moins suivant le terrain. Le cresson en renferme jusqu'à 1 0/000. Parmi les aliments animaux, on en trouve surtout dans les poissons et les crustacés.

Teneur de quelques aliments en iode (d'après BOURCET) :

0/00 de parties fraîches

Végétaux :

Artichauts.....	0 ^{mgr} ,017	Laitue	0 ^{mgr} ,012
Asperges.....	0 ,240	Oseille	0 ,120
Ail	0 ,210	Pain de ménage .	0 ,000
Ananas	0 ,310	Pois verts.....	0 ,080
Carottes.....	0 ,134	Pommes de terre.	0 ,010
Champignons.....	0 ,172	Poireaux	0 ,120
Chou blanc	0 ,210	Poires	0 ,017
Fraises	0 ,170	Raisin	0 ,020 à 0,000
Farine de froment ...	0 ,007	Riz.....	0 ,170
— d'avoine	0 ,009	Tomates.....	0 ,023
Haricots verts.....	0 ,320		
— blancs secs..	0 ,014		

Animaux :

Anguille.....	0 ^{mgr} ,80	Huitre.....	1 ^{mgr} ,37
Anchois	0 ,95	Homard	1 ,78
Brème	1 ,25	Merlan.....	0 ,31
Crabes.....	1 ,82	Morue fraîche ...	1 ,23
Crevettes grises	5 ,91	Saumon frais	1 ,40
Gardon	1 ,38	Thon frais	0 ,88
Hareng fumé.....	1 ,57	Truite.....	0 ,08

Les eaux douces ne contiennent que fort peu d'iode : A. Gautier n'en a décelé dans une tonne d'eau de Seine que 0^{gr},005, et dans une tonne d'eau de Marne que 0^{gr},003. Cet iode est à l'état d'iodure dans les sources ; mais dans les eaux telluriques, il y a, outre l'iode minéral venant du sol, de l'iode organique de l'atmosphère. L'eau de mer en renferme davantage, mais contrairement à ce qu'on croyait d'abord, c'est, comme l'a reconnu A. Gautier, dans la profondeur des mers qu'il

1. GLEY, « Présence de l'iode dans les glandules parathyroïdes », *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1897, t. 125, p. 312.

est à l'état minéral et constant, provenant sans doute des couches géologiques du fond de la mer. Dans les couches supérieures, l'iode étant utilisé par les êtres vivants, est transformé en iode organique qu'on trouve dans les animaux et les plantes de la mer.

Dans l'air, A. Gautier a constaté des traces d'iode en combinaison organique dans les poussières constituées par les spores, les algues, les

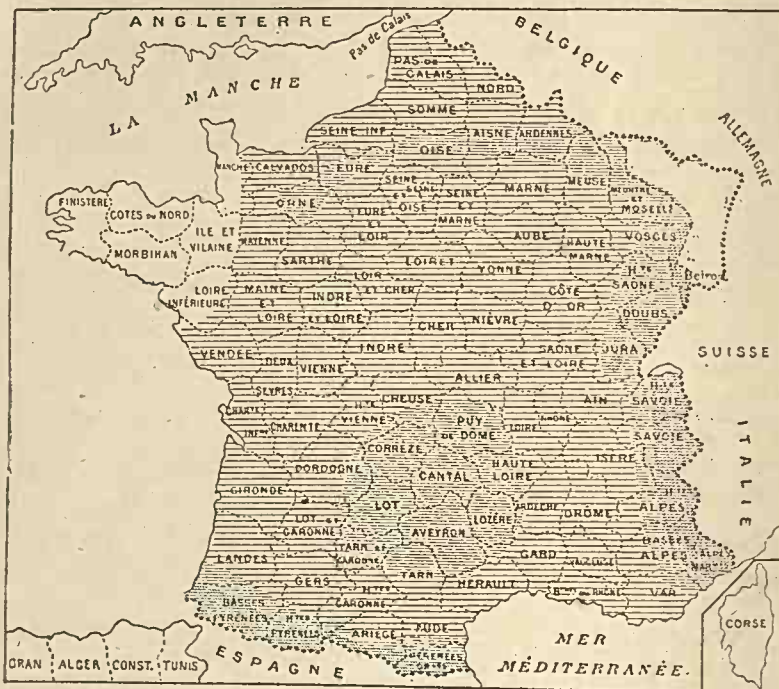


FIG. 91. — Répartition géographique du goitre en France. La teinte foncée est proportionnelle à la fréquence de la maladie. (Carte antérieure à 1714) d'après APERT.

schizophytes. Cet iode atmosphérique vient sans doute de l'air marin, qui en renferme davantage et le reçoit des débris du plankton entraîné par le vent à la surface de la mer. A. Gautier, dans 1.000 litres d'air, à la mer, a recueilli $0\text{mgr},0167$ d'iode, et dans 1.000 litres d'air à Paris, $0\text{mgr},0013$.

La richesse relative du corps thyroïde en iode a suscité un regain d'intérêt à l'ancienne opinion qui rattachait le goitre endémique à une carence d'iode. En 1820, Coindet (de Genève) avait soutenu que les bons effets de la cendre d'éponge et de la cendre d'algue dans cette affection, vantés empiriquement dès le XIX^{e} siècle par Roger (de Salerne), étaient dus à l'iode qu'elles renfermaient. Prévost (de Genève) avait proposé en 1849 l'iode pour la prophylaxie du goitre. Puis

Adolphe Chatin avait conclu de ses analyses de tissus qu'un apport quotidien de $\frac{1}{10}$ à $\frac{1}{20}$ de milligramme d'iode était indispensable à l'organisme.

La question a été reprise dans ces dernières années en Suisse, où le goitre endémique est très fréquent puisque les trois quarts des enfants, à l'âge scolaire, ont un corps thyroïde hypertrophié, et que le goitre existe au début déjà selon Wegelin, à Berne, chez 70 0/0 des nouveaux-nés et, selon Steinlin, à Saint-Gall, chez 100 0/0.

La pathogénie du goitre a donné lieu à des théories variées qui mettent en cause certains principes des eaux de boisson ou des microbes. Mais on s'est appuyé surtout sur les effets thérapeutiques et prophylactiques de l'iode pour remettre en faveur la théorie de l'insuffisance de ce corps. Hunziker estime que, lorsque le sang est pauvre en iode, l'hypertrophie thyroïdienne est produite par la nécessité pour la glande de drainer à son profit tout l'iode de l'organisme pour son fonctionnement normal. D'ailleurs, E. Baumann (1), à Fribourg-en-Brigau, a reconnu que les thyroïdes goitreuses sont moins riches en iode que les thyroïdes normales :

Thyroïdes normales.	poids moyen	8 ^{gr} ,2.	Iode total (2)	2 ^{mmgr} ,5	soit	0 ^{mmgr} ,33	}	par gramme
— goitreuses.	—	41	—	2	,6	— 0,09		

De plus, l'eau de boisson, venant des glaciers, renferme extrêmement peu d'iode : l'Aar en amont de Berne n'en a que 0^{mmgr},5 par litre, tandis qu'en amont, le taux est de 1^{mmgr},32 ; et ce fait a pour conséquence une pauvreté plus grande des substances alimentaires, lait, végétaux, en iode. A Signau, dans l'Emmenthal, où le goitre abonde, l'eau renferme 20 fois moins d'iode qu'à la Chaux-de-Fonds, dans le Jura, où il y a peu de goitreux ; or, selon de Quervain, les aliments dans la première localité sont bien plus pauvres en iode que dans la seconde, comme le montrent des analyses de la ration journalière, faites par Fellenberg (3) :

	Signau	La Chaux-de-Fonds
300 grammes de pain	2 ^{mmgr} ,4	4 ^{mmgr} ,9
500 — de pommes de terre	2	3
300 — de légumes divers	3 ,1	4 ,2
1.500 — de lait.....	4 ,5	13 ,5
300 — de pommes	0 ,3	1 ,8
60 — de graisse	0 ,6	0 ,6
2.000 — d'eau	0 ,1	2 ,8
10 — de sel	0	0

1. E. BAUMANN, « Zur Prophylaxie und Therapie des Kropfes mit Iod », *Schweiz. med. Wochenschr.*, 16 mars 1922, Bd 52, p. 280.

2. En millièmes de milligramme.

3. Th. V. FELLEBERG, « Untersuchungen über das Vorkommen von Iod in der Natur », *Travaux de chimie aliment. et d'hyg. publiés par le service fédér. de l'hyg. publ.*, 1923, t. 64, p. 161.

Remarquons aussi que le sel consommé en Suisse et provenant des salines du Rhin, ne contient pas d'iode. En d'autres régions, le sel des marais salants en renferme assez pour apporter dans la ration quotidienne 80 millièmes de milligramme.

Aussi a-t-on songé à utiliser dans l'alimentation un sel iodé. Chez les animaux (bouquetins de Saint-Gall), Eggenberger (1) a supprimé le développement du goitre en leur donnant du sel additionné de 1 gramme d'iode par 100 kilogrammes.

Chez l'homme, les médecins de Lausanne ont préconisé le sachet iodifère pendu au cou ; C. Roux (2), des amulettes en bois ou en cellulose contenant un cristal d'iode, ou l'usage du flacon de teinture d'iode débouché dans les salles d'école et les chambres à coucher. On a donné aux enfants 1 milligramme d'iode de potassium chaque semaine, soit 4 centigrammes par an. En Amérique, Marine et Kimball portaient cette dose à 4 fois plus. Comme ces moyens, le sel iodé a donné de bons résultats.

La question de dose, il importe de le souligner, est capitale. Ce sont de très petites doses qui conviennent. Les fortes doses, celles qui introduisent par jour plusieurs dizaines de centigrammes, peuvent être, au contraire, fort nuisibles.

Rilliet avait décrit sous le nom d'iodisme constitutionnel des accidents qu'on rapporte aujourd'hui à une hyperthyroïdie provoquée par une sensibilité particulière du corps thyroïde à l'iode et qui consistent en palpitations, tachycardie, tremblement, nervosité, amaigrissement. Kocher a désigné par le nom d'« Iodbasedow », cette réaction thyroïdienne à l'iode. Dans des cas de goitre simple ou de basedowisme, R. Lépine a vu apparaître de la tachycardie et de l'exophtalmie après de simples applications de teinture d'iode ou de coton iodé ; Wolbson a vu des accidents après absorption d'iode de potassium ou d'iodoforme ; Pulowski, après des frictions à la pommade iodurée ; Leroux et Tisserand, au cours du traitement du goitre par la teinture d'iode. J'ai vu chez une jeune femme récemment accouchée, à qui un accoucheur avait conseillé la teinture d'iode à l'intérieur jusqu'à la dose de cent gouttes par jour comme reconstituant, apparaître une tuméfaction thyroïdienne avec tachycardie, tremblement et saillie des yeux, qui s'effacèrent après suppression du remède. Les médecins genevois ont également remarqué que certains sujets, pour leur sensibilité à l'iode, supportent fort mal le séjour au bord de la mer.

Avec les très faibles doses, de tels accidents ne semblent pas à craindre. Celles de 1/2 milligramme suivant V. Gautier, 0mgr,6 à 0mgr,7 par jour sui-

1. H. EGGENBERGER, « Die Verhütung des Kropfes und des Kropfrezidives », *Schweiz. med. Wochenschr.*, 1^{er} mars 1923, t. 53, p. 245.

2. C. ROUX, *Soc. suisse de chim.*, 10 mars 1917, *Correspondenzbl. f. schweiz. Ärzte*, 8 déc. 1917, t. 47, p. 1665 ; *Soc. vaud. de méd.*, 15 mars 1917, *Ibid.*, 1^{er} sept. 1917, t. 47, p. 1134.

vant Hotz, sont inoffensives. Roth (1) est le seul auteur qui ait cru devoir attribuer un cas de basedowisme à la consommation de sel iodé (2).

Récemment certains auteurs ont encore préconisé l'iode dans le basedowisme. Boothby le conseille (0^{gr},10 à 0^{gr},30 par jour, sous forme de liqueur de Lugol) comme traitement préopératoire pour éviter les accidents de l'extirpation du goitre, et Read à doses plus faibles (III à VI gouttes par jour) pour diminuer la tachycardie, le tremblement, la nervosité (3).

Dans le myxœdème, le traitement thyroïdien donne d'excellents résultats et c'était même, avant la découverte de l'insuline, le vrai triomphe de l'opothérapie. La thyroxine est efficace : on la donne à la dose de 1^{mg},5 à 2 milligrammes par jour.

Dans des expériences sur le chat, Courrier (4) a vu que l'alimentation thyroïdienne modifiait la structure du corps thyroïde, dont les vésicules devenaient plus petites et dont l'épithélium s'aplatissait, comme si la glande, n'étant plus obligée de sécréter, se mettait au repos.

Action pharmacodynamique et thérapeutique.

L'iode introduit dans l'organisme se fixe électivement sur le corps thyroïde, le testicule, les ganglions lymphatiques, les glandes salivaires, le rein, le poumon.

L'iode exerce une action lymphagogue. Il paraît activer les organes lymphoïdes.

R. Mac Carrison et E. M. Mellanby ont constaté qu'un régime riche en beurre accroît le volume du corps thyroïde, tandis que l'huile de foie de morue, assez riche en iode, n'a pas le même effet. Mac Carrison a vu aussi que l'acide oléique se comporte comme le beurre et que l'addition d'une petite quantité d'iode peut remédier au retard de croissance déterminé par un régime qui contient beaucoup de beurre ou de l'acide oléique (5).

Les iodures se fixent surtout dans les glandes, l'appareil lymphoïde

1. O. ROTH, « Ueber die Gefahren der Iodtherapie unter spezieller Berücksichtigung der modernen Bestrebungen der Kropfprophylaxis », *Correspondenzbl. f. schweiz. Ärzte*, 13 sept. 1923, t. 53, p. 865.

2. Cf. M. ROCH, « La prophylaxie du goitre endémique par l'iode. État de la question en Suisse », *Presse médic.*, 3 mai 1923, p. 385.

3. W.-B. BOOTHBY, *Endocrinology*, nov. 1924, vol. 8; — J.-M. READ, *Ibid.*

4. R. COURRIER, « Réactions histologiques du corps thyroïde des animaux soumis à l'alimentation thyroïdienne », *Soc. de biol. de Strasbourg*, 31 nov. 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 91, p. 1274.

5. R. MAC CARRISON, *Brit. med. Journ.*, 4 févr. 1922

D'après MAZÉ (*C. R. de l'Acad. des sc.*, 2 juin 1925), l'inaptitude à la reproduction des rats soumis au régime du lait écrémé est combattue par l'addition à ce lait de fluor et d'iode.

et les poumons, mais non dans les centres nerveux riches en lipoïdes.

L'iode libre est transformé dans l'organisme soit en albumines iodées qui subissent la digestion, soit en acide iodhydrique qui se change en iodure. L'iode organique se trouve principalement dans la peau, les poils, les ongles, d'après A. Gautier, et aussi dans les tissus infectés et dans les néoplasies cancéreuses (Van der Velden, 1908).

Les iodures sont extrêmement diffusibles ; aussi les a-t-on quelquefois employés pour des épreuves d'élimination provoquée, en les introduisant par la bouche ou sous la peau, et en les recherchant dans la salive ou l'urine, pour étudier la perméabilité rénale, l'absorption digestive, etc. Leur élimination urinaire représente 75 0/0 d'après Anten et 91 0/0 d'après Lafay de la quantité introduite. La salive, les sucs digestifs, le lait en éliminent. Dans la sécrétion nasale du coryza, Anten en a trouvé 1,5 0/0 de la quantité ingérée.

L'iode possède des propriétés réversives et antiseptiques pour lesquelles il est d'un emploi courant en thérapeutique, comme topique (teinture d'iode, etc.). Il est aussi donné à l'intérieur, sous des formes diverses. Tous ses composés, l'iodoforme, comme l'iode métalloïdique, s'éliminent à l'état d'iodure alcalin. Les iodures, d'après G. Pouchet, agissent par l'iode que mettent en liberté les diastases oxydantes et qui forment des iodalbuminates facilement dissociables.

Les albumines iodées sont employées en thérapeutique. L'iode s'unit aisément à l'albumine d'œuf, aux peptones ; avec la caséine, il forme un composé qui renferme 6 à 7 0/0 d'iode dissimulé ; aussi donne-t-on souvent la teinture d'iode dans du lait.

Ce sont les protéiques iodés qui agissent principalement sur les échanges en les accroissant, sans doute par stimulation du corps thyroïde. Ils provoquent la tachycardie.

Les tannoïdes iodés sont prescrits sous la forme de sirop iodo-tannique et de sirop de raifort iodé.

Les huiles iodées renferment aussi l'iode en combinaison organique. Par l'action de l'acide iodhydrique sur l'huile d'œillette, on obtient une huile qui renferme 40 0/0 d'iode ; ainsi introduit sous la peau, cet iode s'élimine très lentement, ce qui peut être avantageux pour la thérapeutique.

Sicard a utilisé l'huile iodée (lipiodol), opaque aux rayons X, pour l'exploration radiologique du canal vertébral, des cavités séreuses, des voies aériennes. On a employé aussi à cet usage les iodures et la phénolphtaléine tétraiodée, qui s'élimine notamment par les voies biliaires (1).

Les corps gras iodés sont assez vite absorbés par le tube digestif. Ils se fixent surtout dans les poumons, le tissu nerveux.

1. GOSSET et R. LOEWY, « Cholécystographie », *Press. médic.*, 5 sept. 1925, p. 1185.

Les préparations iodées diminuent la viscosité du sang (Müller, 1904), et abaissent la pression sanguine lentement et passagèrement. Elles provoquent l'hypersécrétion des glandes salivaires et des glandes de la muqueuse nasale et bronchique, probablement par la mise en liberté d'iode exerçant une irritation catarrhale.

Les *iodures* ont été employés pour provoquer l'amaigrissement. Ce fait s'explique peut-être par les expériences de Henrijean et Corin, dont il ressort qu'ils activent la désassimilation, particulièrement celle des albuminoïdes.

Comme antiseptique interne, l'iode est employé surtout contre deux sortes de maladies infectieuses : la syphilis et les mycoses.

Préconisé par Wallace (1832) et vulgarisé en France par Ricord, le traitement ioduré de la syphilis a joui d'une grande vogue. On l'a surtout vanté contre la syphilis tertiaire et particulièrement les gommés. Il est aujourd'hui presque abandonné, depuis l'introduction des arsénobenzènes dans la thérapeutique.

Par contre, dans certaines mycoses, les préparations iodées ont une action chimiothérapique très remarquable. Elles guérissent avec rapidité l'actinomyose, la sporotrichose, l'oosporose.

Outre les accidents thyroïdiens signalés plus haut et résultant d'une sensibilité spéciale à l'iode, les préparations iodées peuvent entraîner quelques inconvénients. Sans parler de l'irritation trop vive et de la vésication provoquée par la teinture d'iode trop forte ou vieillie, l'usage interne des iodures peut amener des troubles digestifs, mais surtout des troubles sécrétoires. Ceux-ci consistent en hypersécrétion et irritation des muqueuses oculaire, pituitaire (coryza ioduré) et laryngo-bronchique. Sur la peau, l'*iodisme* se manifeste par des éruptions de types très variés : érythèmes, macules, bulles pemphigoïdes, purpura ; mais la plus fréquente est l'acné iodique.

Chez les tuberculeux l'iodure doit être administré avec précaution, pour éviter l'œdème de la glotte et les hémoptysies. On l'utilise parfois pour provoquer l'expectoration en vue de la recherche du bacille de Koch.

La surveillance des fonctions digestives est un des principaux éléments de la prophylaxie de ces accidents iodiques.

Les *bromures* alcalins (potassium, sodium, lithium, ammonium) et quelquefois le bromoforme sont à peu près les seules formes du **brome** qu'utilise la thérapeutique.

Très facilement absorbés, les bromures passent rapidement dans les urines et la salive.

Leur EFFET PHYSIOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE consiste surtout dans la dépression des fonctions nerveuses, ce qui en fait les médicaments de fond de l'épilepsie et, comme on l'a dit, l'aliment des épileptiques.

En diminuant l'excitabilité des cellules nerveuses, ils amoindrissent

les réflexes et la sensibilité. Ils peuvent même, à fortes doses, ralentir le rythme du cœur et affaiblir son énergie.

Le régime déchloruré facilite, comme nous l'avons vu précédemment, l'action des bromures.

On emploie notamment les bromures dans la coqueluche, les convulsions de diverses origines, les vomissements incoercibles, le tétanos, l'intoxication par la strychnine.

Bien qu'ils ne soient pas à proprement parler hypnotiques, ils favorisent l'action des soporifiques, et, à ce titre, sont fréquemment associés au chloral.

L'administration des bromures peut déterminer quelques PHÉNOMÈNES TOXIQUES.

Le *bromisme aigu* consiste en une sorte d'ivresse, avec céphalalgie, irritabilité, sécheresse des muqueuses, puis en un état semi-comateux.

Le *bromisme chronique* se caractérise par un affaiblissement de l'intelligence et de la mémoire, de l'amaigrissement et des troubles digestifs, enfin par des accidents cutanés qualifiés d'acné bromique. L'éruption est quelquefois pustuleuse.

Ces accidents commandent la surveillance des fonctions rénales et le régime lacté.

L'opacité des bromures aux rayons X les a fait employer, comme les préparations iodées, pour l'EXPLORATION RADIOLOGIQUE. On s'en est servi notamment pour l'examen des voies urinaires et du bassin et en particulier. Comme ils passent facilement dans la bile, on les a fait absorber à jeun pour faire ensuite la radiographie de la vésicule biliaire (1).

SOUFRE

Le soufre existe dans l'organisme à l'état de combinaison *organique* dans les albumines des tissus et des humeurs, et à l'état de *sulfates* provenant de la décomposition de ces albumines et destinés à être rejetés.

Le soufre assimilé par l'organisme provient des albumines alimen-

1. G. SABATINI et E. MILANI, « Visibilité radiologique de la vésicule biliaire après administration *per os* de bromures alcalins », *Presse méd.*, 29 août 1925, p. 1160.

taires. Il n'est pas démontré que le soufre minéral apporté par les aliments puisse concourir à la formation des albumines des tissus. Pris en nature, il s'élimine à l'état de sulfates. Son oxydation, d'après de Rey-Pailhade⁽¹⁾, serait précédée d'une hydrogénation qui produirait, sous l'action des microbes, de l'hydrogène sulfuré.

D'après Heller⁽²⁾, la majeure partie du soufre pris en nature par la bouche est expulsée avec les matières fécales.

Teneur de quelques végétaux en soufre, 0/0 de parties fraîches (d'après A. GAUTIER) :

Blé.....	0 ^{gr} ,028 à 0 ^{gr} ,046
Avoine	0 ,065
Maïs	0 ,032
Seigle	0 ,031 à 0 ,038
Haricots	0 ,028 à 0 ,180
Pois.....	0 ,072 à 0 ,146
Pommes de terre.....	0 ,100
Fèves	0 ,085
Lentilles	0 ,045 à 0 ,124

Les pulpes des fruits de rosacées, pour 100 parties sèches, en contiennent, d'après Balland, de 0^{gr},012 (fraises) à 0^{gr},114 (pêches).

Les aliments introduisent fort peu de sulfates dans l'organisme. Mais certaines eaux de boisson, les eaux séléniteuses, contiennent du sulfate de chaux.

Dans l'intestin le soufre des albumines est libéré par la trypsine du suc pancréatique et l'érepsine intestinale. Une partie de ce soufre devient, par oxydation, de l'acide sulfurique qui se combine aux bases résultant de la décomposition des sels à acides organiques. Si les entrées de ces sels organiques diminuent, quand l'alimentation comporte moins de légumes et de fruits, une partie du soufre se conjugue avec les phénols produits par l'action des microbes intestinaux sur les albumines. Il se forme des indoxylsulfates et des crétylsulfates. Le soufre des indoxylsulfates est d'autant plus abondant que les apports de sels à acides organiques sont moindres.

Il se peut que, dans l'intestin, l'albumine se dédouble partiellement en hydrogène sulfuré, mais on n'en trouve pas dans la partie supérieure de l'intestin, d'après Steinfeld et Adberhalden.

Un microbe très répandu dans l'intestin, le *Proteus*, produit, aux dépens des albumines, de l'hydrogène sulfuré. Dans les cultures, il n'en produit pas avec les sulfates ; cultivé dans la bile de chien qui contient de la taurine, substance sulfurée, j'ai constaté qu'il en donne ; mais dans la bile des rongeurs, dépourvue de taurine, il n'en donne pas.

1. DE REY-PAILHADE, Soc. de thérapeut., 1912.

2. A. HELLER, Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol., Bd 11, p. 175.

Dans la constitution des protéines, on ne connaît qu'un noyau sulfuré, la cystine, dont le produit de dégradation est la taurine. Si l'on fait ingérer de la taurine à des lapins, le soufre se retrouve dans l'urine à l'état de sulfates et hyposulfites; chez l'homme et chez le chien, la taurine ingérée passe dans l'urine, en nature ou à l'état d'urée substituée, l'acide tauro-carbamique. Le soufre provenant de la dégradation des protéiques ne passe qu'en partie par le stade de taurine (30 0/0 chez le chien), mais on ignore la destinée du reste.

Mörner (1) pensait que tout le soufre protéidique était à l'état de cystine, parce que les substances protéiques dégageaient uniformément 75 0/0 de leur soufre par ébullition avec les alcalis. Mais il y a de nombreuses exceptions, comme on le voit dans un tableau de Suter (2) :

Protéine	0/0 de soufre clivé par la soude.
Sérumalbumine	66
Oxyhémoglobine (chien)	59
Sérumglobuline (cheval)	57
Gliadine.....	60
Oxyhémoglobine (cheval)	50
Vignine.....	50
Amandine	50
Globine.....	48
Glycine.....	46
Viciline	46
Légumine	41
Édestine	40
Zéine.....	35
Ovovitelline	34
Fibrine	34
Excelsine.....	32
Ovalbumine	30
Phaséoline.....	23
Caséine	13

L'excrétion totale du soufre en vingt-quatre heures est évaluée à 1 gramme. On calcule aussi que les 104 grammes d'albumine de la ration moyenne donnent 1 gramme de soufre, dont les $\frac{4}{5}$ subissant l'oxydation produiraient 2 grammes d'anhydride sulfurique pour la formation de sulfates.

Une petite partie du soufre est rejetée de l'organisme par la desquamation de l'épiderme, les poils, les cornes des animaux.

Les matières fécales éliminent seulement 3 à 10 0/0 du soufre absorbé, d'après C. Voit. Ce soufre est excrété à l'état de nucléo-protéides, de dérivés de la taurine, d'hydrogène sulfuré. Il n'y a presque pas de sulfates dans les matières fécales.

Dans les urines se trouve la majeure partie du soufre excrété. Les $\frac{4}{5}$

1. MORNER, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1901, Bd 34, p. 207.

2. SUTER, *Ibid.*, 1895, Bd 20, pp. 564 et 577.

de ce soufre urinaire sont à l'état de sulfates et phénolsulfates, dont l'élimination quotidienne atteint environ 4 grammes par jour. Le cinquième restant est à l'état de cystine, de taurine et d'urochrome, pigment urinaire riche en soufre (Dombrowsky).

Les produits sulfurés que peut renfermer l'urine, outre les sulfates minéraux, comprennent : le pigment normal des urines, ou *urochrome*, dérivé de l'oxydation des albumines du sang ; l'*acide indoxylsulfurique* $C^8H^6(SO^3H)ON$; des dérivés sulfurés extractifs en très petite quantité, du *paracrésylsulfate* de potasse avec de minimes quantités d'*ortho* et de *mélacrésylsulfates* ; de l'*acide sulfocyanhydrique* ; des traces de *cystine*, *taurine* et d'*hyposulfites*.

Salkowski appelle *soufre complètement oxydé* ou *soufre acide*, le soufre urinaire à l'état de sulfates ou d'éthérosulfates (phénylsulfates, indoxylsulfates) et *soufre neutre* la petite partie (14 à 25 0/0 du soufre total) qui est à l'état d'acides protéiques et de déchets dérivés de la taurine.

Le rapport du soufre neutre au soufre total peut être augmenté à l'état morbide. Dans le cancer, en particulier, Salomon et Saxl ont fait de cette augmentation un moyen de diagnostic. Mais on peut l'observer aussi dans les états inflammatoires, d'après Cardoso-Pereira (1).

En cas d'insuffisance pancréatique et intestinale, la diminution de la protéolyse dans le tube digestif entraîne une diminution du soufre complètement oxydé et, par suite, des sulfates urinaires, et une augmentation du soufre neutre, dont une petite partie seulement s'élimine par l'intestin à l'état d'hydrogène sulfuré et de sulfate de chaux insoluble.

La désassimilation du soufre étant liée à celle des albumines, on conçoit que l'excrétion du soufre soit parallèle à celle de l'azote. Le

rapport $\frac{N}{S}$ a pour valeur moyenne $\frac{14}{1}$.

A l'état de jeûne il est de $\frac{14 \text{ à } 15}{1}$; il ne varie guère non plus dans les maladies.

Ce qui fait l'intérêt du soufre neutre c'est qu'il résulte de la désassimilation endogène des protéiques, de sorte que ses variations traduiraient la valeur du travail d'oxydation des tissus (A. Loewy).

Loeper, Ollivier et Tonnet (2) ont étudié dans le sang le rapport du soufre oxydé au soufre total (rapport *sulfalémique*). A l'état normal, le soufre total du sang oscille entre 8 et 10 centigrammes dont 80 0/0 cor-

1. A. CARDOSO-PEREIRA (de Lisbonne), « Sur l'importance du dosage du soufre neutre urinaire pour le diagnostic des tumeurs malignes », *Presse médic.*, 25 septembre 1915, p. 368.

2. M. LOEPER, J. OLLIVIER et J. TONNET, « Le taux du soufre total et du soufre neutre dans le sérum des mélanodermiques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 13 juin 1925, t. 93, p. 95.

respondent au soufre acide et 20 0/0 au soufre neutre, de sorte que le rapport est un peu plus bas que dans l'urine, le rein agissant probablement dans l'oxydation.

Ce rapport sulfatémique s'abaisse dans les troubles hépatiques jusqu'à 60 0/0. Quant au soufre total, il est particulièrement élevé dans les cirrhoses pigmentaires (0^{gr},11 à 0^{gr},15) et dans la maladie d'Addison (0^{gr},23), états dans lesquels il y a production de grandes quantités de mélanine, qui contient de 7 à 9 0/0 de soufre.

Thérapeutique.

La thérapeutique utilise le soufre en nature, à l'état pulvérulent (*soufre lavé, soufre précipité*), comme topique pour ses propriétés antiparasitaires et pour traiter diverses dermatoses. Il est la base du traitement classique de la gale par la frotte à la pommade d'Helmerich.

De plus, on l'emploie aussi à l'extérieur; il s'élimine alors surtout par la peau et le poumon à l'état d'hydrogène sulfuré et en petite partie à l'état de sulfate par l'urine. Il est donné comme laxatif, particulièrement dans l'intoxication saturnine (miel soufré), où il a l'avantage de précipiter le plomb sous forme de sulfure insoluble. On le prescrit encore dans les affections respiratoires, où l'acide sulfhydrique éliminé par le poumon, agirait comme antiseptique et stimulant des sécrétions bronchiques (1).

Il est à remarquer que l'acide sulfhydrique, toxique en inhalations, est inoffensif lorsqu'il est introduit dans le tube digestif en dissolution dans l'eau, par exemple, sans doute parce qu'il est en grande partie arrêté par le foie.

L'*hyposulfite de soude*, donné en potion contre les affections pulmonaires putrides, agit de la même manière. Il est utilisé aussi contre l'empoisonnement par l'iode.

L'*ichtyol*, employé comme antiseptique local et pulmonaire, est le produit de la distillation d'une roche bitumineuse du Tyrol provenant de la décomposition de poissons fossiles. C'est un dérivé sulfuré qui forme des sels de sodium et d'ammonium. Il contient 8 à 10 0/0 de soufre. Pris à l'intérieur, le tiers de son soufre est absorbé; il s'élimine par voie rénale (2).

L'*anhydride sulfureux* est employé pour la désinfection.

L'*acide sulfurique* très dilué (limonade sulfurique, eau de Rabel), vanté contre les hémorragies, paraît sans effet réel.

Les **eaux minérales sulfureuses** sont fréquemment utilisées en

1. CANTANI (*Centralbl. f. die medic. Wissensch.*, 1882, p. 277) l'a préconisé en lavements contre la tuberculose pulmonaire.

2. O. HELMERS, *Virchow's Archiv.*, Bd 135.

thérapeutique pour l'usage externe et interne : notamment dans les affections respiratoires (bronchites chroniques, laryngites chroniques), le rhumatisme chronique, certaines dermatoses et pour faciliter l'élimination du mercure chez les syphilitiques exposés à l'hydrargyrisme.

Eaux sulfurées sodiques simples.

Bagnères-de-Luchon.....	sulfure de sodium	0,008 à 0,075	
Cauterets.....	—	0,008 à 0,023	
Ax-les-Thermes.....	—	0,023	
Barèges.....	—	0,020 à 0,040	
Saint-Sauveur.....	—	0,025	
Eaux-Chaudes.....	—	0,009	et hyposulfite de soude 0,009
Amélie-les-Bains.....	—	0,015	
Le Vernet.....	—	0,020	
La Preste.....	—	0,010	
Challes.....	—	0,51	
Molitz.....	—	0,014	

Eaux sulfurées calciques et sulhydriques.

Allevard.....	sulfure d'hydrogène	25cm ³	
Bagnols.....	—	1cm ³ ,7	
Enghien.....	—	0gr,018	et sulfures de calcium et de magnésium 0,117

Eaux sulfurées chlorurées.

Uriage.....	—	6cm ³ ,6	et NaCl 6gr,012
Gréoux.....	—	0gr,0025	
Harrogate.....	—		
Aix-la-Chapelle.....	—		
Acqui.....	—		
Labassère.....	sulfure de sodium	0gr,046	— 0gr,25
Eaux-Bonnes.....	—	0gr,015	— 0gr,25

Eaux sulfurées dégénérées.

Aix-les-Bains.....	sulfure d'hydrogène	0gr,004	et hyposulfite 0gr,009
--------------------	---------------------	---------	------------------------

Il y a plusieurs catégories d'eaux sulfureuses.

Les *eaux sulfurées sodiques*, chaudes, peu minéralisées (0gr,25 à 0gr,35) contiennent du monosulfure de sodium, avec de l'hyposulfite, du sulfate et du chlorure de soufre, souvent de la silice et presque toujours du bore.

Les *eaux chloro-sulfurées sodiques* contiennent du sulfure et du chlorure de sodium, le premier prédominant en général sur le second, mais le second pouvant l'emporter en élevant alors la minéralisation.

Les *eaux sulfurées calciques*, d'un type très différent, sont habituelle-

ment froides ; elles contiennent du sulfate de chaux d'où dérive par réduction le sulfure de calcium.

Enfin on appelle *eaux sulfureuses dégénérées* celles dont les sulfures ont été transformés en hyposulfites.

Les *eaux minérales sulfatées* sont employées comme purgatifs.

Eaux minérales sulfatées sodiques et magnésiennes.

	Sulfate de soude	Sulfate de magnésie
Villacabras.....	122,05	0,98
Carabana.....	100,11	3,07
Rubinat Llorach	96,26	3,26
— Serre.....	80,96	2,33
Hunyadi Janos	19,91	16,01
Royale Hongroise	17,80	29,07
Birmenstorff	16,56	12,04
Apenta	15,53	23,43
Pullna.....	16,02	12,13
Montmirail.....	9	14

Les eaux de Bohême et de Hongrie sont produites en introduisant par des puits de l'eau ordinaire dans les couches minérales du sous-sol et en la pompant quand elle a atteint une densité déterminée.

ARSENIC

Armand Gautier (1) a montré que certains tissus animaux renferment comme un élément constituant de très petites quantités d'arsenic. Ce sont principalement les tissus ectodermiques : épiderme, poils, cornes, thyroïde, mamelle, cerveau. Quelques autres organes en contiennent aussi des traces extrêmement faibles, mais probablement à l'état de substance de passage.

Ces constatations ont un intérêt particulier pour la médecine légale qui pratique la recherche de l'arsenic dans les organes à l'aide du classique appareil de Marsh, sensible jusqu'à décèler un millième de milligramme d'arsenic.

Une glande thyroïde saine ne renferme guère chez l'homme que

1. A. GAUTIER, *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1899, t. 129, p. 929 ; 1900, t. 130, p. 284 et t. 131, p. 361 ; 1902, t. 134, p. 1394 et t. 135, p. 853.

0^{gr},00015 d'arsenic en totalité. L'arsenic y accompagne les nucléines.

Le sang des règles contient de l'arsenic, tandis que le sang normal en est dépourvu.

D'après A. Gautier, le rôle de l'arsenic dans l'organisme se rapprocherait de celui du phosphore, mais avec plus d'activité. Ce corps ferait partie de substances instables, comparables aux ferments.

L'alimentation ne réparant pas toujours les pertes d'arsenic qui ont lieu par les desquamations ectodermiques et, chez la femme, par le sang menstruel, on conçoit l'utilité de la médication arsenicale.

A. — Thérapeutique.

Depuis longtemps l'arsenic est employé d'une manière assez empirique sous les formes *minérales* d'acide arsénieux (AsO^3) (liqueur de Boudin, granules de Dioscoride), d'arsénite de potasse ($\text{AsO}^3\text{K}^2\text{H}$) (liqueur de Fowler), d'arséniate de soude ($\text{AsO}^4\text{Na}^2\text{H} + 7\text{H}^2\text{O}$) (liqueur de Pearson) et de fer ($\text{AsO}^4\text{FeH} + 3\text{H}^2\text{O}$).

On a surtout appliqué les préparations arsénicales au traitement des anémies, de la tuberculose, de dermatoses diverses, telles que les psoriasis et l'eczéma, de la chorée.

Aujourd'hui on fait usage surtout de *composés organiques* dont le premier a été le cacodylate de soude [$\text{AsO.NaO} (\text{CH}^3)^2 + n\text{H}^2\text{O}$], introduit en thérapeutique par A. Gautier. Le méthylarsinate disodique ou arrhéнал [$\text{AsO}(\text{NaO})^2\text{CH}^3 + 5\text{H}^2\text{O}$] est également employé non seulement en injections sous-cutanées comme le précédent, mais par voie digestive.

Ces composés organiques sont beaucoup moins toxiques que les composés inorganiques.

Enfin l'on utilise couramment aujourd'hui les arsénobenzènes : arsénobenzol, novarsénolbenzol, le galyl, et aussi l'hectine, le luargol, l'atoxyl, comme médicaments chimiothérapeutiques. Ils ont une action particulièrement efficace contre le tréponème de la syphilis, et en outre contre certains autres spirochètes, tels que ceux du pian et des associations fuso-spirochètiques. Le traitement local de ces dernières est à la fois d'une grande simplicité et d'une prompte efficacité. Enfin ces préparations sont encore employées contre les leishmanioses, l'amibiase, le paludisme, les trypanosomiasis.

Introduit par la bouche, l'arsenic est absorbé dans le tube digestif et passe dans le système porte. Mais s'il est incorporé à un corps gras, comme l'a observé Chapuis (1), il passe dans les chylifères sans traverser

1. CHAPUIS, *Contrib. à l'étude de l'arsenic associé aux corps gras*, Thèse de Lyon, 1879; *Ann. d'hyg. publ. et de méd. légale*, 1889.

ser le foie et se retrouve dans le canal thoracique ; il paraît s'absorber lentement, s'éliminer rapidement et ne pas se fixer dans les viscères.

L'action caustique de l'acide arsénieux est parfois utilisée contre certaines lésions ulcéreuses, sous forme de pâte arsénicale.

Certaines eaux minérales sont arsénicales : la plupart de celles de plateau central et des Pyrénées, celles de Plombières.

Parmi les sources de la Bourboule, les eaux très chaudes en contiennent le plus (0^{gr},015 à 0^{gr},018 d'arséniate de soude par litre) ; les eaux tempérées en renferment moins (0^{gr},005 à 0^{gr},006).

B. — Intoxications arsénicales.

L'intoxication aiguë par l'arsenic se traduit par des douleurs dans l'œsophage et l'estomac, des vomissements et une diarrhée abondante (choléra arsenical), avec oligurie et même anurie. Si la mort n'est pas très rapide, on voit survenir de l'ictère, puis de l'inflammation des premières voies respiratoires et de la conjonctive, et des éruptions cutanées.

L'arsenicisme chronique donne lieu à des troubles digestifs, vomissements et plus rarement diarrhée, puis à du catarrhe des premières voies respiratoires, pris quelquefois pour de la grippe, et accompagné d'érythèmes et d'œdèmes légers, ensuite à des troubles sensitifs, douleurs vives des membres inférieurs avec diminution de la sensibilité objective enfin à des paralysies des membres, imputables à la polynévrite.

SILICIUM

On trouve de la silice principalement dans le tissu conjonctif et la peau. L'organisme humain en renferme en totalité plus de 6 grammes, quantité plus forte que celle du fer.

Elle s'élimine par la desquamation épidermique et les poils. Chez les herbivores, elle est rejetée par les matières fécales et les poils.

Teneur en silice des cendres de lissus (d'après SUARD)⁽¹⁾ 0/0 de cendres

Peau	6	Cheveux rouges.....	42,46
Ongles.....	19	— noirs.....	6

Teneur en silice de quelques aliments végétaux 0/00 de parties fraîches

Haricots	0,14
Pois.....	0,06
Fèves	0,73
Choux-fleurs	0,128
Pommes	0,16
Pain de froment	0,119

Teneur en silice des cendres de quelques aliments végétaux 0/0 de cendres

Riz	6,53
Pommes de terre.....	5,60
Prunes	4,53
Chanterelles	2,17

Il y aurait, d'après Gaube, d'autant moins de silice dans les tissus qu'ils renferment plus de chaux :

Tissu musculaire	Silice 34	Chaux.....	41 0/00 de minéraux
— fibreux.....	— 3,5	—	117 —

Teneur en silice des muscles frais (d'après GAUBE) 0/00

Muscles de l'homme	0,259
— du taureau	0,400
— du bœuf	0,114

Le cerveau serait l'organe qui en contient le moins d'après Gonnermann, ou le plus d'après Isaacs. Mais G. Bertrand critique la méthode de microdosage de ce dernier, en raison de la cause d'erreur due au phosphore abondant dans cet organe⁽²⁾.

Jusqu'à ces dernières années la thérapeutique n'utilisait guère les silicates que pour la confection des appareils contentifs pour fractures et luxations, et sous forme de poudre de talc (silicate de magnésie) pour le traitement de certaines dermatoses et ulcérations.

Le talc a été employé aussi à l'intérieur, à fortes doses (50 à

1. SUARD, « Goitre simple traité par le silicium colloïdal », *Presse médic.*, 18 octobre 1913, p. 856.

2. GONNERMANN, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1917, Bd 99, p. 255; 1918, Bd 102, pp. 78 et 1920, Bd 111, p. 32; — L. ISAACS, *Bull. de la Soc. de chimie biolog.*, 1924, t. 6, p. 157; — Gabriel BERTRAND, « Observations sur une méthode de microdosage du silicium et sur la teneur de certains organes en ce métalloïde », *Ibid.*, p. 656.

200 grammes par jour) contre les diarrhées : il agit alors mécaniquement. De même le kaolin, silicate d'alumine, se donne par la bouche comme poudre inerte destinée à diminuer les fermentations gastriques.

Récemment, pour l'usage interne, la silicate de soude a été préconisé aux doses de 1 milligramme à 1 centigramme par jour, en injection intra-veineuse pour abaisser la tension artérielle, chez des artérioscléreux, des cardio-rénaux, des angineux (1).

La plupart des eaux minérales contiennent de la silice :

Apenta	0,32	La Bourboule	0,105
Ax (Ariège)	0,085	Nauheim (Hesse)	0,108
Carlsbad	0,733	Salazie (Réunion)	0,200
Kreuznach.....	1,015		

CARBONE

Le carbone est un constituant très important de la matière organisée. Chez l'animal, il fait partie, pour une notable proportion, des protéines, des graisses et des hydrates de carbone qui forment essentiellement les composés *organiques* des tissus et des humeurs.

Les végétaux à chlorophylle fixent le carbone gazeux contenu dans l'acide carbonique de l'air. Les animaux ne fixent que le carbone de la matière organique dont ils se nourrissent. L'homme puise donc le carbone de ses tissus dans ses aliments végétaux ou animaux.

Ce carbone est assimilé à l'état de protéiques, de graisses et d'hydrates de carbone. Nous aurons à étudier cette assimilation dans les chapitres consacrés à ces substances.

Réciproquement, la désassimilation de ces trois sortes de constituants organiques libère du carbone qui s'élimine à divers états et par différents émonctoires.

Théoriquement la désassimilation des hydrates de carbone et des graisses donne lieu seulement, comme produits terminaux, à de l'eau et de l'acide carbonique. Ce dernier s'élimine par le poumon, accessoirement peut-être, par d'autres voies. Il se peut aussi que, selon les recherches de Desgrez, Bierry et Lescœur (2), l'acide lactique formé

1. L. SCHEFFLER, A. SARTORY et P. PELLISSIER, *C. R. de l'Acad. des sc.*, 17 août 1920 ; « Les injections intra-veineuses de silicate de soude », *Presse médic.*, 10 nov. 1920, p. 806.

2. DESGREZ, BIERRY et LESCOEUR, *C. R. de l'Acad. des sc.*, 23 févr. 1925.

pendant la combustion du glycosé diminue la réserve alcaline du sang et libère de l'acide carbonique qui s'élimine par le poumon.

Quant à la désassimilation des protéiques, elle engendre une série de composés du carbone, et plus particulièrement de corps azotés, dont l'élimination se fait non seulement par le poumon, mais aussi par l'intestin et le rein, et très inégalement suivant la nature de ces déchets.

Tandis que la plupart des déchets azotés s'éliminent par l'urine (95 0/0), les déchets carbonés non azotés s'éliminent, en outre, par l'intestin et le poumon.

À l'exception de l'ammoniaque, les matières azotées de l'urine contiennent du carbone : urée, acide urique, corps xanthiques, créatinine.

Il en est de même des corps non dosés par les procédés ordinaires d'analyse de l'urine et qui forment les substances extractives ou indosé urinaire. Ce résidu, qui renferme le tiers du carbone total et seulement 7 0/0 de l'azote total de l'urine, comprend des corps azotés et carbonés et des corps carbonés non azotés.

Parmi les premiers se trouvent les acides protéiques (3 à 7 0/0 de l'azote total), l'indol et le scatol, l'acide carbonique, les acides aminés (glycocolle, 2 ou 3 0/0 de l'azote total), l'acide sulfocyanique, diverses bases (méthylguanidine, choline, novaine, réductonovaine, méthylpyridine, gynésine, mingine, vitiatine).

Les acides oxyprotéiques sont les plus intéressants. Plus abondants chez le nouveau-né (10 0/0 de l'azote total d'après G. Simon), ils atteignent leur maximum avec le régime carné et diminuent avec le régime lacté ou le jeûne (C. Vallée). Leur source est double : exogène par les aliments protéiques, endogène par la désassimilation des tissus, ce qui explique leur augmentation dans les états de dénutrition : fièvres, cachexie cancéreuse, intoxication phosphorée, où ils s'éliminent en même temps que du soufre neutre, sous forme de produits d'oxydation incomplète.

Les corps carbonés non azotés de l'indosé urinaire consistent en acides gras volatils, acide oxalique, acide glycuronique, acides oxy-aromatiques, hydrates de carbone (1 à 5 grammes en vingt-quatre heures sous forme de glycosé, 0^{gr},66 en moyenne d'après Gilbert et Baudouin, peut-être de saccharose d'après P. Bernier).

La dégradation des protéines fournit, pour 100 grammes, 15^{gr},63 d'azote et 53^{gr},60 de carbone, soit 1 gramme d'azote pour 3^{gr},63 de carbone. Or on ne trouve dans l'urine qu'une partie du carbone correspondant à l'azote. Ce rapport dans l'urine $\frac{C}{N} = 0,87$ d'après Ch. Bouchard, 0,66 d'après Donzé et Lambling, 0,74 d'après Bouchez et Lambling. La différence vient de ce qu'une partie du carbone s'élimine par le poumon et l'intestin : par la première de ces voies sous forme d'acide carbonique provenant du glycosé formé après désassimilation des protéines ; par la seconde sous forme de glycocolle, taurine, acide cholalique for-

més par la sécrétion biliaire et dont une partie échappe à la résorption intestinale. Dans l'urine, la proportion du carbone provenant de l'albumine détruite par rapport au carbone total $\frac{C}{N} = 0,23$ (Ch. Bouchard), 0,18 (Donzé et Lambling), 0,20 (Bouchez et Lambling).

Outre le carbone organique, les tissus et les humeurs renferment encore du carbone *minéral* : dans le squelette sous forme de carbonate de chaux, principalement, et dans les humeurs sous forme d'acide carbonique libre ou d'acide carbonique combiné à l'état de bicarbonates, carbonates, phosphocarbonates. Cet acide carbonique combiné des humeurs fait partie de la réserve alcaline et se transforme facilement en acide carbonique libre qui s'élimine par le poumon.

Le rôle des carbonates dans la régulation de l'équilibre acido-basique et les modifications de la réserve alcaline ont été étudiés plus haut (p. 182).

Les carbonates en excès dans le sang s'éliminent par l'urine. Introduit dans le sang ou sous la peau, le bicarbonate de soude passe dans l'urine sans accroître l'exhalation carbonique. Mais introduit dans l'estomac, il se décompose et l'acide carbonique mis en liberté s'élimine par le poumon.

Cependant l'acide carbonique introduit tout préparé dans l'estomac ou le rectum ne paraît pas augmenter l'exhalation carbonique⁽¹⁾.

Une abondante élimination de carbonates par l'urine peut résulter, d'après Martinet, de trois conditions : 1° d'un excès d'acide carbonique dans le sang ; 2° de l'hypo-acidité de l'urine par suite de fermentation dans les voies urinaires infectées ou d'ingestion exagérée d'alcalins ; 3° enfin d'hypersécrétion chlorhydrique dans l'estomac.

E. Feuillié⁽²⁾ a constaté aussi la carbonaturie à la suite de l'introduction de fortes quantités de chlorure de sodium dans l'organisme.

Les carbonates peuvent se précipiter dans les tissus et dans les cavités muqueuses. Les concrétions calcaires des diverses lithiases et des vieux foyers d'inflammation et de dégénération sont formées pour une part importante de carbonate de chaux (voir p. 412).

Thérapeutique.

La thérapeutique utilise les *carbonales*, principalement le bicarbonate de soude et le bicarbonate de chaux. Le carbonate de soude, qui

1. Ch. ACHARD et Guy DESBOUIS, « Sur l'exhalation carbonique après l'introduction de bicarbonate de soude dans l'organisme », *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 févr. 1914, t. 76, p. 282.

2. E. FEUILLIÉ, « Le dédoublement ionique des chlorures alcalins dans l'organisme », *C. R. de la Soc. de biol.*, 9 nov. 1918 ; « Médicaments déchlorurants. Néphrites par la théobromine », *Ibid.*, 25 janv. 1919.

est caustique, n'a pas d'usage interne. Le bicarbonate de potasse est employé dans la classique potion de Rivière dont il forme l'un des deux éléments donnés séparément, l'autre étant l'acide citrique, pour faire dégager de l'acide carbonique dans l'estomac.

Le *bicarbonale de soude* ingéré, à petite dose (0^{gr},50 à 1 gramme) dégage, au contact du suc gastrique acide, du gaz carbonique, dont les propriétés anesthésiques agissent comme calmant de la douleur ; il accroît un peu l'acidité gastrique. A forte dose, au-dessus de 2 grammes, il neutralise l'acidité gastrique, mais secondairement la sécrétion chlorhydrique est excitée. Les fortes doses peuvent provoquer la diarrhée. Il est plus indiqué de faire prendre les faibles doses un peu avant le repas pour exciter les sécrétions gastriques, et les fortes doses pendant la période digestive pour saturer l'acidité de l'estomac et calmer la douleur de l'hyperchlorhydrie.

Le bicarbonate de soude est indiqué comme antidote des empoisonnements par les acides.

On l'emploie à fortes doses, par la bouche, par le rectum, en injections intra-veineuses et sous-cutanées dans le traitement de l'acidose et particulièrement du coma diabétique.

A l'état normal, il faut, d'après A.-W. Sellards, de 3 à 15 grammes de bicarbonate de soude, en prises fractionnées, dans les vingt-quatre heures, pour rendre les urines complètement alcalines. En cas d'acidose, il en faut souvent 15 à 25 grammes dans la pneumonie (C. von Noorden), 60 à 130 dans les néphrites (Sellards) et plus encore dans le coma diabétique. Mais l'alcalinité du sang est mieux réalisée encore par les sels d'acides organiques (tartrate ou citrate de soude).

Le traitement alcalin des états d'acidose par le bicarbonate de soude sera exposé à propos de l'acido-cétose (VI^e partie).

Comme topique local, le bicarbonate de soude est employé, à cause de son alcalinité, pour décaper la peau séborrhéique et les muqueuses enflammées dont il dissout le mucus : il sert ainsi pour les lavages de la gorge, de la bouche, du nez, de l'estomac. On l'a quelquefois employé aussi pour le lavage et le pansement des plaies atones.

Le *carbonale de chaux* ou craie préparée, pris par la bouche, neutralise l'acidité gastrique, en dégageant moins d'acide carbonique que le bicarbonate de soude, de sorte qu'il est moins anesthésique, mais provoque moins de tympanisme. On l'associe, d'ailleurs, souvent, à ce dernier, ainsi qu'à la magnésie comme antiacide.

On le donne également comme antidote dans les empoisonnements par les acides. Mais s'il alcalinise les urines, ce n'est pas parce que sa base s'élimine par le rein : la chaux, en effet, est éliminée en grande partie par l'intestin à l'état de phosphate, ce qui diminue l'élimination d'acide phosphorique urinaire.

Son insolubilité empêche, d'ailleurs, qu'on l'administre autrement que par la bouche.

Il a des propriétés antidiarrhéiques.

Pour l'usage externe, il entre dans la préparation des poudres dentifrices, des pâtes dermatothérapeutiques, des poudres destinées aux pansements.

Nombre d'eaux minérales sont carbonatées et renferment surtout du bicarbonate de soude et du bicarbonate de chaux :

	Bicarbonate de soude	Bicarbonate de chaux	
Vals.....	0 ^{gr} ,50 à 9 ^{gr}		0/00
Le Boulou	3 ,50 à 5 ^{gr} ,6		—
Chaudesaigues	0 ,90		—
Pougues, Saint-Léger	1	2 ^{gr}	—
— Alice	0 ,20	2	—
Soultzmatt.....	0 ,95	0 ^{gr} ,75	—
Évian.....		0 ,28	—
La Malou.....	0 ,75	0 ,75	—
Neuenahr (Prusse rhénane)	1	0 ,70	—
Mondariz (Espagne).....	2 ,30		—
Vidago (Portugal)	4 ,60		—
Borjom (Caucase).....	5		—

Les eaux de Vittel renferment du bicarbonate de chaux (0,40), de même que celles de Contrexéville (0^{gr},40) et de Martigny (0^{gr},27).

Plusieurs eaux ferrugineuses contiennent le fer à l'état de bicarbonate.

Les bains carbo-gazeux naturels (Royat) ou artificiels sont employés comme cardio-toniques et modérateurs de la tension artérielle.

POTASSIUM ET SODIUM

Presque tout le sodium de l'organisme est à l'état de chlorure et circule dans les humeurs, venant des aliments et surtout du sel dont on les assaisonne, et s'éliminant en majeure partie par l'urine.

A l'inverse du sodium, c'est dans les cellules que se trouve surtout le potassium, qui est en faible quantité dans les humeurs. Dans les cendres des muscles, le potassium est principalement à l'état de phosphate. Dans les globules rouges, il est à l'état de chlorure et ces éléments ne renferment pas de sodium chez le cheval, le porc, le lapin. Les cartilages sont beaucoup plus riches en sodium (70,7 0/0 de cendres) qu'en

potassium (8,9), ce qui s'explique, car leur substance fondamentale est imbibée de liquide salé, comme nous l'avons montré avec Aynaud.

Le potassium prédomine dans les plantes, alors que le sodium prédomine chez les animaux. Les plantes l'absorbent et le fixent électivement alors même que le sol est riche en sodium.

Aussi le potassium absorbé par l'organisme humain provient-il principalement des aliments végétaux :

Teneur de quelques végétaux en potassium (d'après BOUSSINGAULT)
0/0 de parties sèches :

Épinards	4 ^{rs} ,5
Pommes de terre	3 ,2
Navets	3 ,7
Choux	2 ,6
Chicorée	1 ,7

Teneur des organes en potassium (OLMER, PAYAN et BERTHIER)

Muscles.....	0,50	0/0
Myocarde	0,47	—
Rate.....	0,49	—
Corps thyroïde.....	0,39	—
Poumons	0,31	—
Cap­sules surrénales	0,27	—

C'est la potasse qui sature principalement les acides résultant de la désassimilation protéique et qui joue par conséquent le principal rôle pour maintenir l'alcalinité des humeurs.

Dans le suc gastrique, d'après Frouin et Gérard (1), le chlore total ne varie pas quel que soit le régime, ni quand on introduit dans l'organisme divers chlorures (chlorure de sodium, de potassium ou de calcium). Le calcium reste fixe. Mais quand le sodium diminue, dans le suc gastrique, le potassium augmente ; le sodium diminue quand on donne du chlorure de sodium.

Les matières fécales renferment toujours des sels de potassium, même à l'état de jeûne (Fr. Müller). Cette excrétion est évaluée par J. König à environ 0^{sr},3 à 0^{sr},4 de potassium par jour, et l'excrétion urinaire à 2 à 3 grammes.

Dans l'urine, le rapport $\frac{Na}{K}$ est à peu près 1,7, équivalent à celui des aliments ordinaires.

La teneur des organes en potassium se maintient assez fixe, même dans l'intoxication expérimentale par le chlorure de potassium.

1. A. FROUIN et P. GÉRARD, « Variations du potassium et du sodium dans la sécrétion gastrique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 24 févr. 1912, t. 72, p. 340.

A l'aide d'une technique spéciale, Olmer, Payan et Berthier ⁽¹⁾ ont trouvé dans le sérum normal de 0^{gr},20 à 0^{gr},30 de potassium 0/00 (soit 0,25 à 0,40 K²O, ou 0,40 à 0,55 KCl).

Dosage du potassium dans le sérum ⁽²⁾. — Dérivée de celle de Finkenen-Neubauer, la méthode de Olmer, Payan et Berthier consiste à désalbuminer le sérum, et en concentrer 10 centimètres cubes avec 2 centimètres cubes de soude pure à $\frac{1}{100}$ par ébullition lente, jusqu'à réduction à 2 ou 3 centimètres cubes. On acidifie, avec 3 gouttes d'une solution aqueuse de chlorure de platine au dixième, on évapore lentement et on traite le précipité par 10 centimètres cubes d'acétone. Le précipité, broyé, est laissé reposer, puis filtré, lavé plusieurs fois à l'acétone, ensuite à l'éther, et essoré à la trompe. Sur le filtre, on jette 20 centimètres cubes d'eau bouillante pour dissoudre, ensuite on fait bouillir après avoir ajouté 1 centimètre cube de soude au dixième et 0^{cm}3,5 d'une solution de formol au dixième, pour décomposer le chloroplatinate de potassium en platine et en chlorure de potassium. Après filtration, l'on peut alors ou peser le platine, ou doser le chlorure.

D'après les recherches de L. Blum, Aubel et Hausknecht ⁽³⁾, le sérum renferme de 0,25 à 0,26 de potassium et 3,39 à 3,48 de sodium 0/00. Les transsudats et exsudats seraient un peu moins riches en potassium et un peu plus en sodium, mais avec des variations et des différences en général peu importantes.

Le seuil normal d'élimination du potassium est évalué par ces auteurs à 0,19 et celui du sodium à 3,25.

Dans les néphrites hydropigènes, la rétention du potassium est à peu près nulle; dans les néphrites scléreuses, elle peut s'observer; elle ne se constate pas dans l'éclampsie puerpérale. Dans les états hémolytiques, des chiffres élevés ont été trouvés dans le sérum, probablement par suite de la mise en liberté du potassium contenu dans les globules.

La rétention du potassium dans le sang (hyperkaliémie) n'est d'ailleurs nullement proportionnelle à celle de l'urée à l'état pathologique.

Une théorie pathogénique de l'urémie, proposée par Feltz et Ritter et qui n'a plus qu'un intérêt historique, en attribuait les accidents à une intoxication par les sels de potassium retenus dans l'organisme.

Wilkins et Kramer ⁽⁴⁾ évaluent la teneur normale du sérum en potas-

1. D. OLMER, L. PAYAN et J. BERTHIER, « Dosage du potassium dans le sérum sanguin » et « Le potassium du sérum sanguin dans l'insuffisance rénale », Réun. biol. de Marseille, 15 sept. 1922, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1922, t. 87, pp. 865 et 867.

2. D. OLMER, L. PAYAN et J. BERTHIER, « Recherches expérimentales et chimiques sur le rôle du potassium en pathologie », *Rev. médic. de France et des Colonies*, sic. 1923, p. 5.

3. L. BLUM, E. AUBEL et R. HAUSKNECHT, « Teneur de quelques humeurs de l'homme en sodium et en potassium », Réun. biol. de Strasbourg, 11 févr. 1921, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1921, p. 369; — L. BLUM, E. AUBEL et R. HAUSKNECHT, « L'élimination rénale du sodium et du potassium », Réun. biol. de Strasbourg, 11 févr. 1921, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1921, p. 371.

4. LAWSON WILKINS et Benjamin KRAMER, « Studies on the potassium content of human serum », *Arch. of int. Med.*, 15 juin 1923, vol. 31, p. 916.

sium entre 0^{gr},18 et 0^{gr},22 0/00. À l'état morbide ils n'ont trouvé de différences importantes que dans les néphrites où le taux peut s'élever à 0^{gr},25 et 0^{gr},26, et dans la tétanie où ils ont noté jusqu'à 0^{gr},23 et 0^{gr},29, sans qu'il y eût de relation entre cette augmentation et la diminution du calcium. L'ingestion de 1^{gr},30 d'iodure de potassium n'a pas modifié le taux de potassium dans le sérum ; mais avec des doses de chlorure de potassium de 2^{gr},10 à 15 grammes, ce taux s'est élevé à 0^{gr},25, 0^{gr},30 et 0^{gr},35, et l'on a pu constater en même temps des modifications de l'électrocardiogramme.

Les remarquables recherches de Zwaardemaker (1) ont montré que l'action biologique du potassium était liée à sa *radio-activité* ; car ce corps émet des rayons très pénétrants (rayons β et quelques rayons γ). Ainsi l'on peut entretenir les battements du cœur isolé en l'irriguant avec du liquide de Ringer dans lequel on a substitué au potassium un élément radio-actif quelconque (uranium, radium, thorium) à dose radio-équivalente.

Les sels de potassium (sulfoeyanure, chlorure, nitrate, carbonate) paralysent les muscles striés et le myocarde : chez la grenouille, on voit s'affaiblir les ventricules, qui battent deux fois plus lentement que les oreillettes.

Le potassium possède un antagonisme physiologique avec le calcium et le rapport de ces deux corps a dans le plasma une fixité qui paraît nécessaire à l'équilibre physiologique. Ce rapport $\frac{K}{Ca}$ du sérum humain est voisin de 2.

Dans la tétanie consécutive à la parathyroïdectomie, il s'élève ; dans l'intoxication par l'oxalate de soude, il diminue (Gross et Underhill). D'après M.-P. Weil et Ch.-O. Guillaumin, les variations affectent non seulement ce rapport mais le rapport plus général $\frac{Na + K}{Ca + Mg}$.

D'après les recherches de Beebe, de Clowes et Frisbie, de Watermann sur les éléments minéraux des tumeurs, les tumeurs à marche rapide contiennent plus de potassium, celles à marche lente plus de sodium et de calcium (2).

Nègre a vu les sels de potassium favoriser le développement du cancer expérimental et Troisier et Wolff ont noté l'action antagoniste du calcium et du potassium sur l'évolution des greffes cancéreuses (3).

1. H. ZWAARDEMAKER, *Arch. néerl. de Physiol.*, 1920 ; « L'action physiologique du potassium et du calcium », 75^e Anniversaire de la Soc. de biol., 27 mai 1923, p. 28.

2. S.-P. BEEBE, « The chemistry of malignant growths », *Americ. Journ. of Physiol.*, 1904, vol. XII et 1905, vol. XIII ; — CLOWES et FRIESBIE, « Potassium and sodium contents of mouse tumours », *Americ. Journ. of Physiol.*, 1905, vol. XIII ; — N. WATERMANN, *Arch. néerland. de physiol.*, 15 mars 1921.

3. A. NÈGRE, « Quelques recherches sur le cancer spontané et le cancer expérimental des souris, Thèse de Paris, 1910, n^o 156 ; « Action favorisante des sels de potassium.

D'après A. Robin (1), les tissus cancéreux sont plus minéralisés que les tissus sains ; ce sont principalement la silice, la chaux et dans une moindre proportion la magnésie qui sont fixées dans les tissus néoplasiques. Dans les zones actives, le soufre protéique est augmenté.

Chez la souris, d'après Loeper, Turpin et Zizine (2), la castration diminue le potassium de l'organisme et celui des greffes cancéreuses dont la régression semble facilitée.

Les sels de potassium à petite dose (nitrate et acétate 1 à 3 grammes par jour) sont employés depuis longtemps comme *diurétiques*. Dans ces derniers temps, Léon Blum et ses collaborateurs, conduits par l'idée que la rétention hydro-saline est due au sodium, ont employé les sels de potassium, notamment le chlorure, à doses beaucoup plus élevées pour combattre les hydropisies, afin de déplacer l'ion Na^+ par l'ion K^+ (voir p. 265). Cette médication, d'ailleurs, est souvent mal supportée et risque de provoquer des accidents ; aussi doit-elle être très surveillée (3).

Lorsque le sodium est introduit dans l'organisme en forte proportion, sous un autre état que celui de chlorure, et particulièrement sous forme de bicarbonate, on peut voir survenir certains accidents que plusieurs auteurs attribuent à une toxicité du sodium (4).

Une alimentation riche en potasse (pommes de terre) est conseillée aux malades exposés à l'acidose et notamment aux diabétiques, en dépit de l'apport considérable d'hydrates de carbone générateurs de glycose qui en résulte.

Fontan (de Lille) (5) attribue les œdèmes de famine à l'excès de la potasse alimentaire, parce qu'il les a vus survenir dans une population nourrie trop exclusivement de pommes de terre et chez des individus qui ingéraient 25 grammes de potasse par jour. Mais il est plus vraisemblable que d'autres causes intervenaient, d'autant plus que dans les cas observés par Breuer, les pommes de terre n'entraient que rarement dans l'alimentation (voir p. 261).

sur l'évolution des greffes cancéreuses expérimentales », *C. R. de la Soc. de biol.*, 8 avril 1922 ; — TROISIÈRE et WOLFF, « Action comparée du calcium et du potassium sur l'évolution des greffes cancéreuses expérimentales », *C. R. de la Soc. de biol.*, 25 mars 1922 ; « Action cytologique du calcium et du potassium sur la cellule cancéreuse », *Ibid.*, 8 juill. 1922.

1. A. ROBIN, « La silice, la chaux et la magnésie dans les tissus cancéreux », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 31 janv. 1922, t. 87, p. 128.

2. M. LOEPER, R. TURPIN et ZIZINE, « La teneur en potassium des greffes épithéliales chez la souris castrée », *C. R. de la Soc. de biol.*, 13 juin 1925, t. 93, p. 94.

3. Voir p. 241 l'hyponatrémie de la rétention chlorurée sèche.

4. L. BLUM, « Ueber die Rolle von Salzen bei den Entstehung der Oedemen », *Verhandl. des 26. Kongress f. inn. Med.*, 1909, p. 122 ; « Les dangers des injections intra-veineuses alcalines ; effets toxiques du sodium », *Sem. médic.*, 13 sept. 1911, p. 433.

5. Ch. FONTAN, « Épidémie d'anasarque essentielle ; rôle des sels de potasse ; maladie par carence », *Gaz. des hôp.*, 4 oct. 1919 ; — M. BREUER, « Contrib. à l'étude des œdèmes de guerre », *Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique*, 27 déc. 1919.

ZINC

Les célèbres recherches de Raulin ⁽¹⁾ sur la végétation de l'*Aspergillus niger* avaient montré que le zinc est un élément nécessaire au développement de ce microphyte. Javillier ⁽²⁾ reconnut plus tard que ce métal existe non seulement dans les végétaux inférieurs, mais dans les tissus de tous les végétaux en général.

Chez l'homme la présence du zinc fut constatée dans le foie, chez 2 phtisiques par Lechartier et Bellamy et chez 5 sujets morts de diverses maladies par Raoult et Breton ⁽³⁾.

On pouvait considérer ce métal comme un élément accidentel, un élément de passage dans l'organisme.

Cependant Bradley ⁽⁴⁾ le trouva en proportion assez forte pour pouvoir le considérer comme un constituant normal, dans l'hétopancreas de deux gastéropodes : *Sycolypus canaliculatus* et *Fulgur carica*.

Delezenne ⁽⁵⁾ a démontré que le zinc est un constituant normal de l'organisme animal et qu'il s'y trouve même en des proportions qui ne sont nullement négligeables. Le sang des mammifères en renferme de 0^{gr},015 à 0^{gr},025 par litre ; les centres nerveux et le thymus 0^{gr},100 par kilogramme ; le muscle, l'un des tissus les plus pauvres, 0^{gr},025. Dans le sang, le taux est voisin de celui du magnésium et le zinc semble surtout localisé dans les leucocytes.

Un fait intéressant, observé par Delezenne et qui fut le point de départ de ses recherches, c'est que le zinc est abondant dans le venin des serpents : à l'état d'oxyde il forme 20 0/0 des cendres de ce venin. De plus, l'activité des venins est proportionnelle à leur teneur en zinc. Aussi peut-on penser que, comme le manganèse, le zinc joue un rôle

1. J. RAULIN, *Études chimiques sur la végétation*, Thèse de doct. ès sciences phys., Paris, 1870.

2. M. JAVILLIER, *Recherches sur la présence et le rôle du zinc chez les végétaux*, Thèse de doct. ès sciences natur., Paris, 1908.

3. G. LECHARTIER et F. BELLAMY, « Sur la présence du zinc dans le corps des animaux et dans les végétaux », *C. R. de l'Acad. des sciences*, 1877, t. 84, p. 687 ; — F. RAOULT et H. BRETON, « Sur la présence ordinaire du cuivre et du zinc dans le corps de l'homme », *C. R. de l'Acad. des sciences*, 1877, t. 85, p. 40.

4. H.-C. BRADLEY, « The occurrence of zinc in certain invertebrates », *Science*, 1904, p. 196.

5. C. DELEZENNE, « Le zinc constituant cellulaire de l'organisme animal. Sa présence et son rôle dans le venin des serpents », *Ann. de l'Inst. Pasteur*, févr. 1919, p. 68.

catalyseur. Le venin, en effet, produit la catalyse des acides nucléiques (Delezenne et Morel), la catalyse de la lécithine (Delezenne et M^{lle} Ledebt). Il est à remarquer que l'addition de zinc au venin ne renforce pas son action, ce qui ne saurait surprendre, car le zinc fait partie dans ce venin d'un complexe colloïdal diastasique.

P. Cristol (1) a recherché le zinc dans les tumeurs et a trouvé qu'il est plus abondant dans les épithéliomes que dans les fibromes utérins et qu'il paraît exister un certain rapport entre la teneur en zinc et l'activité proliférante de ces tissus. Tandis que le fibrome en renfermait de 0^{gr},053 à 0^{gr},092 0/00 de tissu frais, le cancer utérin en renfermait jusqu'à 0^{gr},193 et un cancer du sein 0^{gr},200.

La nécessité du zinc pour le maintien de la vie résulte d'expériences sur des souris, faites par Gabriel Bertrand et Benzon (2) : les animaux nourris d'aliments rigoureusement privés de zinc ont vécu moins longtemps notablement que les animaux nourris des mêmes aliments additionnés d'une très faible proportion de zinc. En nourrissant comparativement de jeunes animaux avec des aliments rigoureusement privés de zinc et de fer, et additionnés de l'un ou de l'autre seulement de ces métaux, G. Bertrand, Boje-Benson et Hirosi Nakamura ont constaté que le zinc est encore plus nécessaire que le fer.

La thérapeutique utilise comme topique, en poudre, en pâtes ou en pommades, l'oxyde de zinc ZnO pour le traitement des dermatoses.

Le chlorure de zinc ZnCl², qui était la base de la pâte de Canquoin, est employé comme caustique. Injecté en solution à $\frac{1}{10}$ à la dose de quelques gouttes, il sert au traitement des tuberculoses locales par la méthode sclérogène.

Le sulfate de zinc SO⁴Zn + 7H²O a des propriétés astringentes qu'on met à profit dans le traitement local de l'uréthrite blennorragique et des conjonctivites.

ALUMINIUM

L'aluminium ne semble pas faire partie intégrante de l'organisme humain. Cependant von Bibra (3) en avait trouvé dans les fibres mus-

1. P. CRISTOL, Soc. des sc. médic. et biol. de Montpellier, 10 mars 1922; *Contrib. à l'étude de la physiopathologie du zinc et en particulier de sa signification dans les tumeurs*, Thèse de Montpellier, 1922.

2. GABRIEL BERTRAND et BENZON, *C. R. de l'Acad. des sciences*, 24 juill. 1922; — GABRIEL BERTRAND, BOJE BENSON et HIROSI NAKAMURA, *Ibid.*, 21 juill. 1924.

3. VON BIBRA, *Arch. f. physiol. Heilk.*, 1845.

culaires à l'état de phosphate. Dans les végétaux, Berthelot et André (1) l'ont dosé :

Luzerne (racine)	4,19	0/0 de cendres
Liseron	3,88	—
Chiendent.....	2,82	—
Lupin (feuilles)	0,37	—
Tilleul	0,0025	—

F. Papillon (2) a pu, par l'alimentation, le faire incorporer au tissu osseux. Comparant la composition chimique des os chez des rats nourris avec du phosphate d'alumine et avec du phosphate de magnésie, il a obtenu les résultats suivants (0/0 de cendres) :

	Alumine	Chaux		Magnésie	Chaux
Rat nourri avec du phosphate d'alumine	6,95	41,10	Rat nourri avec du phosphate de magnésie	3,36	46,15

L'aluminium, agissant vraisemblablement à la façon d'un catalyseur chimique; favorise la culture de la betterave d'après Stoklasa.

La thérapeutique n'utilise, en fait de composés d'aluminium, que le silicate d'alumine ou kaolin (p. 510) et l'alun calciné ou sulfate double d'alumine et de potasse $SO^4K^2(SO^4)H^2$, qui est astringent et coagule l'albumine. Il est employé comme topique dans la blennorrhagie et les leucorrhées, en lavages. Autrefois les insufflations d'alun dans les an-gines jouissaient d'une certaine faveur.

CUIVRE

On trouve du cuivre dans l'organisme des animaux et dans celui de l'homme en particulier. Lechartier et Bailly (1877) l'ont constaté chez l'homme, Bradley (1904) dans le foie de *Sycolypus canaliculatus* et de *Fulgur carica*.

Powell White (3) a étudié comparativement la teneur en cuivre des tissus normaux et des tissus cancéreux et n'a pas trouvé entre eux de

1. BERTHELOT et ANDRÉ, « Sur la présence de l'alumine dans les plantes », *Ann. de chimie et de phys.*, 1895, t. 5, p. 429.
 2. F. PAPILLON, « Recherches expérimentales sur les modifications de la composition immédiate des os », *Journ. de l'anal. et de la physiol.*, 1870, p. 152.
 3. POWELL WHITE, *Lancet*, 1^{er} oct. 1921.

différences bien notables. Les écarts entre les tissus de tumeurs bénignes ou malignes ont été compris entre 0^{gr},0149 et 0^{gr},262 0/00. Il semble que les tumeurs les plus dégénérées soient les plus riches en cuivre, contrairement au zinc qui se trouve surtout dans les tissus dont l'activité cellulaire est intense.

La toxicité du cuivre, autrefois admise (colique de cuivre), paraît nulle depuis les travaux de Galippe.

Teneur en cuivre de quelques aliments, 0/00 de parties fraîches (A. GAUTIER).

Froment	5 à 10	milligrammes.
Pain de froment	4,4 à 5 ^{mgr} ,5	—
Farine de seigle	1,5 à 4	—
Riz	1,6 à 6	—
Orge	10,8	—
Avoine	8,4	—
Pommes de terre	1,8 à 2 ,8	—
Fécule de pomme de terre	0,8	—
Haricots secs	11	—
Haricots verts	2,2	—
Haricots verts reverdis au cuivre	49 à 99	—
Petits pois reverdis au cuivre	11 à 210	—
Lentilles	6,8	—
Lait	traces	—
Chair de bœuf	1	—
Sang de bœuf	0,7	—
Cacao maragnan	40	—
Cacao caraque	9 à 13	—
Pellicule de l'amande de maragnan	225	—
Chocolat de luxe	5,5 à 30	—
Chocolat commun	125	—
Café	6 à 14	—
Vin ordinaire à Paris	2,7 à 4 ,5	—

L'usage des casseroles en cuivre, aujourd'hui à peu près abandonné, ajoutait sans doute à ces quantités normales une proportion importante de ce métal.

Dans le sang d'un grand nombre de mollusques (pouupes, escargots) et de crustacés, on trouve des pigments respiratoires, les oxyhémocyanines, découverts par Léon Fredericq (1880) et obtenus en cristaux très purs par Ch. Dhéré, où le cuivre tient la place qu'occupe le fer dans l'hémoglobine.

La thérapeutique utilise en oculistique les propriétés antiseptiques du sulfate de cuivre. Ce même produit sert aussi pour la désinfection des matières fécales.

Contre le cancer et la tuberculose on a préconisé le cuivre à l'état colloïdal.

L'eau minérale de Saint-Christau renferme 0^{mgr},3 à 0^{mgr},5 de sulfate de cuivre.

MANGANÈSE

Les recherches de G. Bertrand et F. Médigreceanu ont révélé la présence du manganèse dans le sang et la plupart des organes, dans le lait, les œufs, les végétaux (1).

Il est vraisemblable que le rôle du manganèse, comme celui du fer, est d'activer les oxydations. La laccase de l'arbre à laque, qui oxyde rapidement certains phénols, contient du manganèse; la laccase de la luzerne, qui n'en contient guère, est, au contraire, peu active, mais elle devient active si on lui ajoute un peu de sel manganeux.

On a trouvé dans certains légumes des nucléo-protéides manganésiennes qu'on peut rapprocher de l'hématogène du jaune d'œuf qui est une nucléine ferrugineuse.

Le sang incolore d'un mollusque marin *Pinna squamosa* brunit à l'air parce qu'il contient un pigment respiratoire, l'oxypinnaglobuline, qui renferme du manganèse, ce métal y tenant la place qu'occupe le fer dans l'hémoglobine (Griffiths).

D'après G. Bertrand et Javillier, le manganèse accélère la formation des conidies de *Aspergillus niger* et, d'après J. Loeb, il accélère aussi le développement embryogénique des larves d'invertébrés.

En thérapeutique on a conseillé les préparations de manganèse suivant les mêmes indications que celles du fer. Ch. Debierre, en 1885 (2), avait obtenu chez le chien soumis à des injections répétées de lactate de manganèse une augmentation du nombre des globules rouges et de l'hémoglobine. Hannon a conseillé l'emploi simultané du fer et du manganèse contre certaines chloroses.

Enfin G. Bertrand et Machebeuf (3) ont pu déceler dans les tissus normaux du cobalt et du nickel. Ces métaux se trouvent surtout dans le foie et le pancréas; il n'y en a presque pas dans les muscles.

1. Gabriel BERTRAND, « Sur l'intervention du manganèse dans les oxydations provoquées par la laccase », *Bull. de la Soc. chim.*, 1897, t. 17, p. 619; « Sur le pouvoir oxydant des sels manganeux et sur la constitution chimique de la laccase », *Ibid.*, p. 753; — G. BERTRAND et MÉDIGRECEANU, *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1^{er} juillet 1912.

2. Ch. DEBIERRE, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1885, p. 698.

3. G. BERTRAND et MACHEBEUF, *C. R. de l'Acad. des sc.*, 11 mai 1925.

QUATRIÈME PARTIE

ÉCHANGES HYDROCARBONÉS

CHAPITRE PREMIER

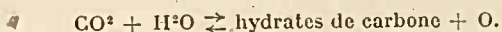
PHYSIOLOGIE

I

CYCLE DU CARBONE.

PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DES HYDRATES DE CARBONE

Les hydrates de carbone jouent dans le monde organisé un rôle très important de fixateurs de carbone et d'accumulateurs d'énergie. Ils se forment et se détruisent par des réactions simples que montre l'équation chimique :



La *synthèse* des hydrates de carbone est faite, avec l'acide carbonique et l'eau de l'atmosphère, par les plantes à chlorophylle : elle a lieu sous l'action de la lumière et tout spécialement des rayons ultra-violets, comme l'a montré D. Berthelot (1).

La *destruction* des hydrates de carbone, qui libère l'énergie accumulée et restitue le carbone au milieu extérieur, se fait dans les organismes animaux. Elle a lieu par oxydation et donne, comme produits terminaux, de l'acide carbonique et de l'eau.

La *valeur énergétique* des hydrates de carbone est importante et supérieure à celle des protéiques, surtout si l'on considère les formes

1. Daniel BERTHELOT, « Les effets chimiques des rayons ultra-violets », *Rev. génér. des sciences*, 30 avril 1911, p. 322.

alimentaires sous lesquelles ces principes nutritifs sont usuellement consommées. Ainsi, d'après Lambling, 15 grammes de sucre dégagent 60 calories, alors qu'un blanc d'œuf n'en dégagent que 1,25.

Les hydrates de carbone jouent dans l'alimentation des animaux un rôle nécessaire. On peut, il est vrai, nourrir les carnivores exclusivement de viande, mais la viande renferme des hydrates de carbone. Dans l'alimentation humaine, les hydrates de carbone tiennent une place considérable, environ 71 0/0 d'après Armand Gautier, pour la ration moyenne d'un habitant de Paris, ainsi composée :

Protéiques.....	104,5
Graisses	65,8
Hydrates de carbone	417

Ce sont, d'ailleurs, des substances alimentaires fort avantageuses. Elles sont moins coûteuses pour l'homme. Elles sont mieux tolérées par l'organisme que les graisses en grande quantité. Elles sont facilement absorbables, facilement utilisables et donnent un minimum de déchets, d'ailleurs faciles à éliminer et non toxiques, car l'acide carbonique disparaît trop vite pour devenir nuisible et, en proportion modérée, il stimule la respiration. Les hydrates de carbone ingérés assez largement épargnent la matière azotée. Ils sont par excellence les aliments du travail musculaire. Chauveau et Kaufmann l'ont démontré dans des travaux classiques, et Schneidermann (1) a constaté sur lui-même que l'ingestion de 500 grammes d'hydrocarbonés provoquait la glycosurie s'il restait au repos et n'en provoquait pas s'il marchait. Chauveau avait même admis que les graisses et les protéiques n'avaient de pouvoir énergétique que par rapport à la quantité de glycose produite par leur désassimilation. Mais cette théorie isoglycosique du pouvoir énergétique des aliments n'est plus acceptée. On sait, d'autre part, que les diverses catégories d'aliments ne sont pas interchangeables et qu'il faut entre elles un certain équilibre dans une alimentation normale.

Les hydrates de carbone, appelés glucides dans la nouvelle nomenclature, sont des corps ternaires dans lesquels, en s'unissant au carbone, l'hydrogène et l'oxygène sont entre eux dans le rapport de l'eau : soit 2 d'hydrogène pour 1 d'oxygène. Ce caractère, toutefois, ne leur est pas exclusif.

On distingue parmi les hydrates de carbone 3 classes de corps :

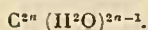
1^o Les MONOSACCHARIDES, constitués par :

- 1 groupe aldéhyde
- 1 groupe cétone Cⁿ (H²O)ⁿ
- n groupe alcool

1. H. SCHNEIDERMAN, *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 24 mars 1923.

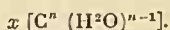
Suivant la valeur de n , on distingue des trioses, tétroses, pentoses, hexoses, heptoses, octoses et nonoses. Les plus importants pour la nutrition des animaux supérieurs sont les *hexoses* $C^6 (H^2O)^6$, qui comprennent les trois sucres directement assimilables : *glycose* (dextrose), *lévulose* (fructose) et *galactose*.

2° Les DISACCHARIDES, constitués par 2 molécules de monosaccharides unies avec élimination d'une molécule d'eau :



Ils comprennent trois sucres très répandus dans les aliments de l'homme, mais non directement assimilables : *saccharose* (sucre de canne), *lactose* (sucre de lait) et *mallose*.

3° Les POLYSACCHARIDES, formés de plusieurs molécules de monosaccharides avec élimination de plusieurs molécules d'eau :



Ils comprennent de nombreux corps contenus dans les aliments usuels : *amidon*, *glycogène*, *dextrines*, *celluloses*.

Enfin les hydrates de carbone se trouvent encore en combinaison avec différents corps dont le dédoublement produit du glycose et diverses substances telles que corps gras, aromatiques, etc. ; ces combinaisons sont les GLYCOSIDES.

Dans le cycle que les hydrates de carbone parcourent dans l'organisme animal, ils ont pour origine les aliments et, de plus, ils peuvent provenir aussi des tissus par désassimilation.

L'amidon, qui en est la principale source alimentaire, est constitué, d'après Maquenne, par de l'amylose et par de l'amylopectine qui forme l'enveloppe des grains et qui fournit des dextrines. En outre, les aliments introduisent dans l'organisme des hexoses libres, glycose et lévulose, du saccharose et des dextrines des végétaux, du lactose et du glycogène des animaux, et des hydrocarbonés combinés sous forme de glycoprotéides et d'albuminoïdes.

II

ALIMENTS HYDROCARBONÉS. DIGESTION ET ABSORPTION.

Parmi les aliments qui fournissent des hydrates de carbone, les végétaux tiennent le premier rang. La viande, pourtant, contient une proportion variable de glycogène qui fournit directement du glycose ; la

viande de cheval, en particulier, en renferme des quantités appréciables (0,8 à 4,5 0/0). Le lait, par son lactose, apporte à l'organisme du glycose et du galactose. Les œufs contiennent aussi un peu de glycose.

Parmi les végétaux ce sont les féculents, les légumes amylacés, les graines et farines de céréales qui forment le principal appoint d'hydrates de carbone dans une alimentation normale ; leurs transformations digestives aboutissent au glycose.

Les végétaux herbacés apportent aussi une certaine quantité d'hydrates de carbone variés : amidon, inuline, dextrines, mucilages, cellulose, gommés, saccharose, glycose, lévulose, galactose, inosite, érythrite, dulcité, sorbite.

Les fruits donnent des monosaccharides assimilables, tels que le glycose et le lévulose et des disaccharides, notamment le saccharose, fournisseur de glycose et lévulose.

D'une façon générale, les hydrates de carbone se trouvent dans les proportions suivantes :

- 78 à 58 0/0 dans les graines et farines de céréales ;
- 57 à 46 — dans le pain et les légumes en grains (légumes secs) ;
- 28 à 16 — dans les pommes de terre et tubercules ;
- 15 à 7 — dans les amandes, pommes, cerises, raisins ;
- 9 à 5 — dans beaucoup de fruits, de champignons, les carottes, navets ;
dans le lait ;
- 4 à 1 — dans les légumes herbacés, les fromages ;
- 1 à 0,5 — dans les œufs, la bière, les laits fermentés, le beurre ;
- 0,5 à 0,1 — dans la viande, le bouillon, les vins secs.

Nous reviendrons sur la teneur des divers aliments en hydrates de carbone à propos du régime des diabétiques.

Dans le tube digestif, les sucres assimilables sont absorbés tels quels, mais les autres subissent des transformations qui les rendent assimilables.

Toutefois, il arrive que ces sucres non assimilables soient absorbés tels quels en petite quantité, de sorte qu'on peut les retrouver dans les urines. C'est ce qui a lieu surtout pour le saccharose chez l'homme. Les conditions qui facilitent chez le sujet normal cette absorption en nature, et la saccharosurie qui en découle, sont l'absorption à jeun et la concentration assez forte de la solution. A l'état pathologique il y a lieu de tenir compte des troubles digestifs et de l'imparfaite transformation du saccharose par les ferments digestifs. Aussi la saccharosurie alimentaire, que j'ai étudiée avec P.-Émile Weil (1), a-t-elle pour signification l'existence de troubles digestifs et non de troubles hépatiques.

Les premières transformations digestives des hydrates de carbone se passent dans la cavité buccale sous l'action de la salive. Ce liquide ren-

1. Ch. ACHARD et P.-ÉMILE-WEIL, « La saccharosurie alimentaire. » *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*, 4 mars 1898, p. 208.

ferme une *invertine* qui dédouble le saccharose en glycose et lévulose, comme l'ont montré Roger et L.-G. Simon, mais surtout il contient une *amylase* qui transforme l'amidon en dextrine par les stades d'amylo-dextrine, érythro-dextrine et achroo-dextrine. Puis, la dextrine est transformée en maltose par la *ptyaline* et le maltose est à son tour dédoublé en 2 molécules de glycose par la *mallase*.

Dans l'estomac, l'amylase salivaire continue son action jusqu'à ce que la masse alimentaire ait été acidifiée par le suc gastrique. De plus, on a trouvé un ferment gastrique saccharifiant.

Le suc intestinal contient de l'invertine ou sucrase (saccharase), qui dédouble le saccharose en glycose et lévulose, de la *lactase* qui dédouble le lactose en glycose et galactose et qui se trouve surtout dans la paroi de l'intestin, et de la maltase qui dédouble le maltose en 2 molécules de glycose.

Le suc pancréatique renferme de l'amylase et très peu de maltase, qui même ferait défaut chez l'homme. Son amylase agit surtout en milieu légèrement acide (Bierry).

L'amidon cuit achève sa transformation dans l'intestin grêle, mais l'amidon cru passe dans le gros intestin.

Enfin, dans le contenu de l'intestin, les microbes décomposent les hydrates de carbone avec plus ou moins d'activité, suivant la nature et l'abondance de ces microbes, en rapport, d'ailleurs, avec la nature et l'abondance de ces hydrates de carbone ingérés, c'est-à-dire avec le régime, et aussi avec l'état des fonctions digestives. La cellulose, en particulier, est attaquée par les microbes, principalement dans le cœcum, avec production de gaz méthane qu'on peut déceler dans l'air expiré. Cette utilisation de la cellulose par action microbienne peut atteindre, d'après von Knieriem, la proportion de 40 0/0.

C'est principalement un bacille anaérobie, le *Bacillus cellulose dissolvens*, qui produit cette désagrégation, en dégageant du gaz carbonique, de l'hydrogène, de l'alcool éthylique, des acides acétique et butyrique avec des traces d'acide lactique. Il dissout presque intégralement la cellulose des légumes tendres, tels que la carotte et le chou blanc, et il est cinq fois plus actif quand il est associé, comme dans l'intestin, à d'autres espèces microbiennes (1).

L'absorption des hydrates de carbone sous forme de sucres n'a lieu dans l'estomac qu'en très petite proportion et seulement pour les solutions concentrées. Elle se fait presque entièrement dans l'intestin, surtout l'intestin grêle. Dans des cas de fistule iléo-cœcale, Mac Fadyean, Nencki et Jakowsky ont trouvé que les matières rejetées contenaient encore un peu d'amidon et de sucre. D'après Nagano (2), cette absorp-

1. M^{me} J. KHOUVINE, « Digestion de la cellulose par la flore intestinale de l'homme », *Ann. de l'Inst. Pasteur*, août 1923.

2. NAGANO, *Pflüger's Arch.*, 1902, t. 90, p. 389; — ROHMANN et NAGANO, *Ibid.*, 1903, Bd 95, p. 533.

tion est plus rapide pour le maltose et le glycose. Dans mes propres recherches avec L. Gaillard, nous avons observé aussi l'absorption plus rapide, à égalité de molécules, du glycose que du lactose.

C'est principalement dans le système de la veine porte que passent les sucres venus de l'intestin ; une petite partie, d'après Beck et Hoffmann (1), passent dans le système lymphatique.

III

LE GLYCOSE DANS LES HUMEURS

A. — Glycémie.

1. — Nature du sucre sanguin.

La présence de sucre dans le sang est depuis longtemps connue. Dobson et Pool, en 1775, trouvèrent un goût sucré au sérum d'un malade dont l'urine contenait elle-même une matière sucrée. Wollaston, en 1811, obtint, dans le sérum d'un diabétique, du sucre, mais 30 fois moins que dans l'urine. Ambrosiani vit se former dans le sang diabétique des cristaux de sucre et constata que la partie liquide du sang fermentait avec la levure de bière (2). Tiedmann et Gmelin, en 1827, trouvèrent du sucre dans le chyle pendant la digestion et Magendie, en 1836, fit cette même constatation dans le sang. Les recherches de Cl. Bernard, qui débutèrent en 1848, établirent définitivement la présence et la nature du sucre sanguin. Il reconnut que, chez le chien nourri de viande, il y a du sucre dans le foie et dans le sang veineux compris entre le foie et le poumon ; mais il n'en trouva pas d'abord dans le sang de la circulation générale, ce qui tenait à l'imperfection des techniques en usage à cette époque. L. Figuier, en 1855 (3), en trouva dans le sang de la circulation générale deux heures après un repas de viande, et Chauveau, en 1856 (4), établit que, même pendant l'abstinence, il y a dans le sang du sucre, plus dans les artères que dans les veines, et que la lymphe en contient aussi.

Le sucre du sang est du *glycose*, mais on y a décelé encore du lévu-

1. BECK et HOFFMANN, « Experimentelle Studien über Diabetes », *Maly's Jahresber.*, 1874, p. 411.

2. Cl. Bernard, critiquant cette expérience, attribuait ce sucre au blanc d'œuf ajouté au sang, ce qui n'est vraiment pas admissible, remarque R. Lépine.

3. FIGUIER, *Gaz. hebdomad.*, 1855, pp. 83, 236 et 634.

4. CHAUVEAU, « Nouv. recherches sur la fonction glycogénique », *C. R. de l'Acad. des sc.*, 19 mai 1856.

lose (Lépine, Hédon), du maltose ; enfin le sang peut renfermer accidentellement d'autres sucres introduits par les aliments ou dans une intention thérapeutique.

L'acide glycuronique y a été constaté par P. Mayer et par R. Lépine, mais d'une manière inconstante selon A. Morel et Fraisse.

Le sang contient aussi un peu de glycogène qui se trouve dans les leucocytes.

Le taux du glucose dans le sang est évalué chez l'homme à jeun, dans le sang veineux périphérique, à 1 0/00 en moyenne (1), avec des écarts compris entre 0,80 et 1,20. On admet que le sang artériel en renferme 0,30 de plus. Keith, Rowntree et Geraghty calculent que le volume du sang représente $\frac{1}{13}$ du poids du corps et que, dans les 5 litres de sang d'un homme de 65 kilogrammes, il y a en tout 5 grammes de glycose.

Il ne s'agit ici que du *sucré libre*. Peut-être, suivant R. Lépine, ce sucre ne serait-il pas tout à fait libre. Lœwi (2), Lépine et Boulud pensaient qu'il était faiblement combiné à des colloïdes, et c'est une idée qui a été plusieurs fois reprise. Mais Abel, Rowntree et Turner (1914), en interposant un tube en celloïdine sur le trajet d'un vaisseau, ont constaté que le glucose du sang diffusait, ce qui semble montrer qu'il est bien libre.

Mais il y a, en outre, dans le sang du sucre qui n'est certainement pas libre. R. Lépine (3) avait distingué du sucre faiblement combiné et du sucre fortement combiné, du sucre immédiat, obtenu du sang traité par le sulfate de soude bouillant, et du sucre virtuel. Pour dégager ce dernier, il dosait le sucre total du sang traité par l'acide fluorhydrique à chaud et en déduisait le sucre immédiat. D'après R. Lépine et Boulud, le sucre virtuel serait au sucre immédiat dans le rapport de 70 à 100. Chez le chien, il y aurait

Sucré immédiat	1	0/00
Sucré virtuel	0,67	—

D'après Baudouin, le taux glycémique de l'homme aurait la valeur suivante :

Sucré immédiat	0,70 à 0,95	0/00
— total	1,25 à 1,50	—

1. LIEFMANN et STERN indiquent 0^{sr},65 à 1^{sr},05 ; A. GRIGAUD, P. BRODIN et ROUZAUD, 0^{sr},88 à 1^{sr},05, avec une moyenne de 0^{sr},95 pour 1.000 grammes de sang.

2. LÆWI, *Arch. f. experim. Pathol.*, 1902, Bd 68, p. 410.

3. On trouvera l'exposé des nombreuses recherches de R. LÉPINE dans son ouvrage, *Le sucre du sang*, Paris, 1921.

C'est par le dégagement de sucre immédiat aux dépens du sucre total que R. Lépine et Barral (1890) expliquaient l'augmentation du sucre immédiat dans le sang abandonné à + 58° pendant un quart d'heure ou une demi-heure. D'après R. Lépine et Boulud (1903), il se ferait dans les capillaires du poumon une libération analogue. Ce dégagement du sucre combiné se produit même suivant Nishi (1909) après la section des splanchniques et la décapsulation.

Une partie du sucre sanguin est combinée aux protéiques. Pavy (1894) avait indiqué l'existence de ce sucre protéique, uni aux albumines et libérable par hydrolyse. Langstein a constaté dans les globulines et albumines du sérum la présence d'hexoses au taux de près de 1 gramme dans les albumines de 1.000 grammes de sang.

D'après les recherches de Bierry, Ranc et M^{lle} Fandard, le sang ne renferme pas de sucre faiblement combiné, comme le croyait R. Lépine, ni de glycogène comme le pensait Arthus, ni de composés glycuroniques, mais du *sucre protéidique*, distinct du sucre libre. Il se trouve dans le plasma et il est constitué par du glucose et non par de la glycosamine. Chez l'homme ce sucre protéidique est un peu inférieur au sucre libre. Il est fixe pour un même sujet. Sa proportion est augmentée par l'inanition et par l'action de l'adrénaline. Dans l'inanition, l'organisme gaspille le carbone en ne l'oxydant qu'imparfaitement et forme de l'acétone qui s'élimine; mais il n'y a pas d'hypoglycémie parce qu'il se dégage de l'extra-sucre. Quant au sucre combiné, non seulement il ne diminue pas, mais il tend à augmenter progressivement.

2. — Variations physiologiques de la glycémie.

En général, les variations de la glycémie sont évaluées seulement en sucre libre.

Ces variations dépendent d'abord de l'alimentation. L'ingestion de glucose ou de corps formateurs de glucose augmente la glycémie. Cette hyperglycémie alimentaire, qui a servi de procédé d'exploration en vue du diagnostic, peut déjà se constater et s'apprécier avec une dose de 20 grammes de glucose, comme je l'ai fait voir avec A. Ribot et Léon Binet. L'ingestion d'autres sucres réducteurs et assimilables élève aussi le taux des substances réductrices du sang; c'est ce que J. Rouillard a constaté avec le lévulose et le galactose. L'hyperglycémie provoquée par l'ingestion est très peu durable à l'état normal. Rosenberg a montré que l'ingestion de 100 grammes de glucose double le taux glycémique au bout d'une demi-heure à une heure, mais qu'au bout de deux heures il est redevenu normal. L'élévation, d'ailleurs, ne dépasse pas 5 grammes 0/00. Nous en reparlerons à propos de l'état pathologique.

Le travail musculaire diminue la glycémie, en moyenne de 0^{sr},35-0/00, selon Weiland (1).

L'hibernation chez les animaux, d'après R. Dubois, produit aussi l'hypoglycémie.

L'injection d'eau salée dans les veines est suivie d'hyperglycémie légère, mais celle de carbonate de soude, d'après Fr. Underhill (1916), d'hypoglycémie.

La saignée augmente la glycémie, mais une série de saignées successives la diminue parfois, d'après R. Lépine.

Le sucre du sang siège dans le *plasma*, mais les *globules* en contiennent-ils, et en quelle proportion? C'est un sujet discuté. La difficulté vient de ce que les globules sont facilement altérables quant à leur perméabilité. Ege (1920) a conclu de ses recherches que les globules sont imperméables au glucose chez le chien et le lapin, mais qu'ils sont perméables chez l'homme. En employant l'hirudine pour empêcher la coagulation, Falta et Richter-Quittner (1919) avaient trouvé du glucose dans le plasma seulement, mais l'avaient vu se diffuser dans les globules après la mort du sang. Fitz et Bock (1921), en mesurant à l'hématocrite la proportion des globules et en dosant le sucre dans le sang complet et dans le plasma, estiment que la proportion du glucose dans les globules et dans le plasma varie suivant les sujets. Brinkmann et V. Davis pensent que, chez l'homme, l'hirudine ne réussit pas à laisser le sang intact et, en opérant par refroidissement et barbotage de gaz inerte dans le sang, ils concluent que le glucose existe seulement dans le plasma.

Fock et Holboell (2) trouvent que, chez l'homme, le rapport du sucre des globules à celui du plasma $\frac{g}{p} = 0,74$, et qu'il s'élève après l'ingestion de 100 grammes de glucose, dépassant parfois 1, parce que du glucose transsude du plasma hors des capillaires.

En ce qui concerne le sucre protéidique, on en a trouvé plus dans le plasma que dans les globules et plus dans le sang veineux que dans le sang artériel.

3. — Dosage du sucre sanguin.

Le dosage du glucose dans le sang (3) nécessite la *désalbumination* préalable. Cl. Bernard ajoutait au sang partie égale de sulfate de soude

1. WEILAND, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1908, Bd 92, p. 223.

2. E. FOCK et S.-A. HOLBOELL, « Recherches sur la répartition du glucose sanguin entre les globules rouges du sang et le plasma. Études sur les échanges en hydrates de carbone », Réun. danoise de biol., 5 avril 1925, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 92, p. 1315.

3. Voir : A. THÉPÉNIER, *Les sucres du sang. Leurs dosages par la méthode de Bang avec table à calcul*, Thèse de Paris, 1925.

en cristaux et chauffait. Patein a conseillé le nitrate acide de mercure qui a l'avantage d'éliminer les principales matières réductrices autres que le glycose, notamment l'acide urique et la créatinine. G. Bertrand et Thomas, opérant sur du sang rendu incoagulable par le fluorure de sodium, le traitent par l'alcool, puis par le sulfate de mercure.

Le dosage du glycose sur le filtrat provenant du sang désalbuminé peut se faire par diverses méthodes :

Par fermentation au moyen de la levure de bière ;

Par polarimétrie ;

Par formation d'osazone ;

Par réduction d'une liqueur cuprique.

C'est cette dernière méthode qui est le plus souvent employée. Elle met en jeu une réaction indiquée par Trommer et mise au point par Barreswill, et qui consiste à provoquer la transformation de l'oxyde de cuivre (CuO) en oxydure (Cu²O) par oxydation du glycose en milieu fortement alcalin. Le virage de la coloration du liquide, produit par la précipitation de l'oxydure, peut servir pour apprécier le taux du sucre. On a proposé encore d'évaluer par une méthode pondérale l'oxydure précipité. G. Bertrand a indiqué un procédé volumétrique.

Aujourd'hui, les recherches biochimiques se font surtout en employant les *microméthodes* de dosage qui permettent d'opérer sur de très petites quantités de sang et, par suite, de répéter fréquemment ce dosage à de courts intervalles.

Le *procédé de Lewis et Benedict* utilise la réaction de l'acide picrique. On prélève 2 centimètres cubes de sang oxalaté qu'on laque dans l'eau distillée (5 centimètres cubes) ; on ajoute 15 centimètres cubes d'une solution saturée d'acide picrique et une ou deux gouttes d'alcool pour faire tomber la mousse ; on complète à 25 centimètres cubes avec de l'eau distillée, on agite et on filtre. A 8 centimètres cubes de filtrat on ajoute 2 centimètres cubes de la solution picrique et très exactement 1 centimètre cube de solution de carbonate de soude à $\frac{1}{10}$, avec 2 ou 3 gouttes d'huile minérale et deux perles de verre. On évapore à la flamme ; on ajoute 3 centimètres cubes d'eau et on porte de nouveau à l'ébullition pour redissoudre. On complète à 10 centimètres cubes et on dose au colorimètre avec une solution étalon de glycose.

Epstein opère avec des quantités dix fois moindres.

Le *procédé de Folin et Wu* opère la désalbumination du sang par le tungstate de soude et se fonde sur la réduction des acides phospho-molybdique et phospho-tungstique en présence de carbonate de soude en excès : la formation d'un sous-oxyde de molybdène produit une coloration bleue qui permet un dosage colorimétrique.

On peut opérer avec 1 ou 1/2 centimètre cube de sang, qu'on dilue dans 7 volumes d'eau distillée et l'on ajoute 1 centimètre cube d'une solution de tungstate de soude à $\frac{1}{10}$, puis 1 centimètre cube d'acide sulfurique $\frac{2}{3}$ normal. On agite et on filtre. Dans un tube étranglé à sa partie inférieure, on verse 2 centimètres cubes de filtrat et 2 centimètres cubes de solution alcaline de cuivre ; on fait un témoin, on porte six minutes au bain-marie bouillant et on ajoute dans chaque tube 2 cen-

timètres cubes de réactif phospho-tungstique de Folin. Après dissolution de l'oxydure de cuivre, on ajoute 5 centimètres cubes de la solution saturée de carbonate de soude, on complète à 25 centimètres cubes et l'on dose au colorimètre avec un étalon de glycose.

<i>Solution cupro-alkaline :</i>		<i>Réactif de Folin :</i>	
Carbonate de soude anhydre .	40 gr.	Acide molybdique	35 gr.
Eau distillée	400 —	Tungstate de soude	5 —
Acide tartrique	7 ^{sr} ,50	Solution de soude $\frac{1}{10}$	200 cm ³
Sulfate de cuivre + 5H ² O	4 ,50	Eau distillée	200 —
Eau distillée	q. s. pour 1000 cm ³		

La *microméthode de Bang*, perfectionnée par son auteur, puis par H. Labbé et Nepveux, consiste à oxyder l'oxydure cuivreux par l'acide iodique en excès en milieu acide, et à titrer l'excès de cet acide iodique par l'hyposulfite de soude en présence d'un iodure alcalin et d'empois d'amidon. Il y a transformation de l'oxydure cuivreux en oxyde cuivrique.

Cette méthode nécessite des instruments spéciaux.

Le *sucre proleïdique* est mis en liberté par les acides minéraux étendus et à chaud, à l'autoclave à 120°. Son dosage est donné par la différence entre le sucre libre et le sucre trouvé après autoclavage.

On prend 50 centimètres cubes de sang ou de plasma, qu'on dilue avec 3 volumes d'eau distillée ; on acidifie avec 2 0/0 d'acide sulfurique pur en volume, et on passe à l'autoclave à 120° pendant quarante minutes.

On peut aussi éliminer tout le sucre libre par fermentation avant d'hydrolyser le sucre protéidique.

On peut encore détruire le sucre libre par la potasse.

B. — Glycose des sérosités.

Comme toutes les substances cristalloïdes, le glycose se trouve non seulement dans le plasma sanguin, mais aussi dans les sérosités, c'est-à-dire dans l'ensemble des milieux liquides de l'organisme.

Il semble bien qu'à l'état normal il y existe à peu près au taux d'un dialysat du plasma sanguin.

C'est dans le liquide céphalo-rachidien que la comparaison est surtout possible, en raison de sa simplicité de composition. Néanmoins on a beaucoup discuté sur la proportion comparée du sucre dans le sang et dans ce liquide : à l'état normal, il y a environ 1 gramme de glycose 0/00 de sang et 0^{sr},50 0/00 dans le liquide céphalo-rachidien, ce que Mestrezat considère comme l'équivalent du dialysat équilibré (1).

On est assez mal renseigné sur la teneur des autres sérosités normales

1. M. POLONOWSKI et E. DUHOT, « Glycémie et glycorachie », *Presse médic.*, 20 janv. 1923, p. 60 ; — W. MESTREZAT, « Glycémie et glycorachie », *C. R. de la Soc. de biol.*, 30 juin 1923, t. 89, p. 289.

en glycose, en raison de la petite quantité de ces humeurs qu'on peut recueillir sur le vivant. Il est probable, cependant, que les transsudats pathologiques contiennent des taux de glycose qui correspondent assez exactement aux humeurs normales.

Or les auteurs ont publié à cet égard des résultats assez contradictoires. Dans les recherches que j'ai faites avec J. Thiers sur les liquides pleuraux et péritonéaux, en rapportant le glycose à son solvant, c'est-à-dire à l'eau, tant dans la sérosité que dans le sang, nous avons trouvé dans les sérosités pleurales des chiffres inférieurs à ceux du plasma sanguin et de même aussi dans les ascites, où Hegler et Schumm avaient signalé parfois un taux supérieur. La proportion d'albumines ne semblait pas, d'ailleurs, en rapport avec les variations du sucre (1).

On n'a pas précisé les conditions qui font varier le taux du glycose dans les différentes sérosités. Leur moindre teneur en sucre que celle du plasma ne saurait être attribuée à une destruction continue sur place. Il y a même lieu de remarquer que le glycolyse *in vitro* est beaucoup moindre dans les sérosités que dans le sang.

IV

UTILISATION DES HYDRATES DE CARBONE

Les sucres absorbés passent principalement dans le système de la veine porte, et en petite partie, d'après Beck et Hoffmann, dans le système lymphatique.

L'introduction parentérale de sucres dans le sang ou sous la peau entraîne, pour les sucres non assimilables, leur rejet immédiat par l'urine, comme l'avait constaté déjà Cl. Bernard dans ses premières recherches (2).

L'utilisation des hydrates de carbone ne se fait que sous la forme de sucres assimilables. La consommation, du reste, en est considérable et atteint dans le régime ordinaire de l'homme plusieurs centaines de grammes par jour. C'est surtout à l'état de glycose qu'ils sont utilisés. L'inanition, qui a pour conséquence une diminution de la consommation de glycose, entraîne des accidents d'acétonémie, parce que l'organisme brûle alors ses réserves de graisses qui brûlent moins bien.

1. C. HEGLER et O. SCHUMM, « Ueber den Zuckergehalt von Transsudaten und Exsudaten », *Med. Klin.*, 1913, n° 44 ; — W. DENIS et A.-S. MINOT, « The non protein constituents of edema fluids », *Arch. of. int. med.*, déc. 1917, vol. 20, p. 879 ; — Ch. ACHARD et J. THIERS, « Le sucre dans les épanchements de la plèvre et du péritoine », *C. R. de la Soc. de biol.*, 3 févr. 1923, t. 88, p. 252 ; — A. CHAUFFARD, P. BRODIN, P. ZIZIN et A. GR GAUT, « La diffusion du glycose dans l'organisme », *Ibid.*, 21 avril 1923, t. 88, p. 1022.

2. Cl. BERNARD, *Du suc gastronomique et de son rôle dans la nutrition*, Thèse de Paris, 7 déc. 1843, n° 242, p. 29.

Non seulement les sucres assimilables se détruisent par désintégration dans l'organisme, mais ils entrent en des combinaisons : polymérisation sous forme de glycogène, et glyco-conjugaisons.

L'un des plus intéressants parmi les produits de transformation du glycose dans l'économie est le *lactose* dont la synthèse a lieu dans la mamelle en lactation. On connaît mal, à vrai dire, le mécanisme de la sécrétion du lactose, mais il n'est pas douteux que le glycose du sang y participe, car Kaufmann et Magne (1) ont constaté la diminution du glycose dans la veine mammaire pendant le fonctionnement de la mamelle. Suivant Ch. Porcher (2), une hyperglycémie modérée qu'on provoque par injection de glycose, chez une femelle laitière dont la mamelle est en pleine activité, détermine de la lactosurie.

Le glycose paraît jouer un rôle dans la formation de l'*acide hippurique*. C. Lewin (3) avait vu que le glycose augmente l'excrétion de ce corps. Widmark et Jensen-Carleu (4) ont constaté que, sans hydrates de carbone, l'acide benzoïque passe dans l'urine sans se transformer en acide hippurique ; au contraire, si l'on donne un excès d'hydrates de carbone, l'acide hippurique augmente beaucoup. Dans le diabète, malgré l'hyperglycémie, si les hydrates de carbone sont restreints, l'acide benzoïque s'élimine en forte proportion.

A. — Combustion du glycose. Glycolyse.

La destruction du glycose dans l'organisme ou glycolyse est prouvée d'abord par la comparaison de son taux dans le sang des artères et des veines. Chauveau, puis R. Lépine et Boulud ont montré que le sang veineux en contient moins que le sang artériel. Mais la preuve la plus directe est l'augmentation des combustions respiratoires et de l'exhalation carbonique après l'injection d'hydrates de carbone générateurs de sucres assimilables.

1. — Stades de la glycolyse.

La destruction du glycose se fait soit par oxydation directe avec production intermédiaire d'acide glycuronique, soit plutôt par dédoublement préalable avant oxydation.

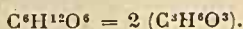
1. KAUFMANN et MAGNE, *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1903, vol. 143.

2. CH. PORCHER, *C. R. de l'Acad. des sc.*, sept. 1905.

3. C. LEWIN, *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1901, Bd 42, p. 371.

4. E. WIDMARK et K. JENSEN-CARLEU, « De l'influence du métabolisme des hydrates de carbone sur la synthèse de l'acide hippurique », *Soc. de biol. de Suède*, 10 avril 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 90, p. 1185.

Parmi les produits intermédiaires auxquels donne lieu ce dédoublement, le mieux connu est l'acide lactique :



Vaughan Harley (1893) (1) a montré que, chez l'animal dont les uretères ont été liés pour empêcher l'élimination par l'urine, une injection de glycose est suivie, quelques heures après, de l'apparition d'acide lactique dans le sang. *In vitro*, à l'étuve, cette formation d'acide lactique dans le sang a été constatée par Slosse (1911) et par M^{me} B. Kraske (1912) (2).

Mais l'acide lactique n'est pas le seul produit de dédoublement du glycose et ce dédoublement n'est pas aussi simple que la formation de 2 molécules d'acide lactique pour 1 de glycose. On admet qu'il se forme aussi des acides acétique, formique, oxalique, glycuronique. Dakin et Dudley, par l'action de la glyoxalase sur les acides cétoniques et le méthylglyoxal, ont obtenu des corps intermédiaires entre l'acide lactique et l'acide carbonique. Slosse a constaté les acides acétique et formique. Neuberg a obtenu l'acide pyruvique par l'oxydation de l'acide lactique, et cet acide pyruvique devient de l'acétaldéhyde en perdant une molécule d'acide carbonique.

Enfin certains auteurs admettent que la destruction du glycose produit un peu d'alcool, parce qu'on en obtient un peu par la distillation d'organes frais.

L'acide lactique apparaît chez le vivant dans le muscle fatigué, et *in vitro* dans l'autolyse des tissus. En circulation artificielle dans le foie (3), le sang, d'après Embden et Krauss, s'enrichit en acide lactique si le glycogène y est abondant ou si le sang est additionné de glycose.

La teneur du sang en acide lactique est variable suivant les espèces, mais assez fixe dans chaque espèce :

	Acide lactique
Homme	0,146 0/00
Chien	0,237 —
Bœuf.....	0,112 —
Mouton.....	0,112 —
Cheval'	0,081 —
Lapin	0,510 —
Cobaye	0,368 —
Porc	0,431 —
Poule	0,250 —
Tortue	0,230 —
Grenouille	0,230 —
Poisson	0,220 —

1. VAUGHAN HARLEY, *Ludwig's Arbeiten*, 1893; — SLOSSE, *Arch. internat. de physiol.*, 1911, t. 11, p. 154.

2. B. KRASKE, *Bioch. Zeitschr.*, 1912, Bd 65.

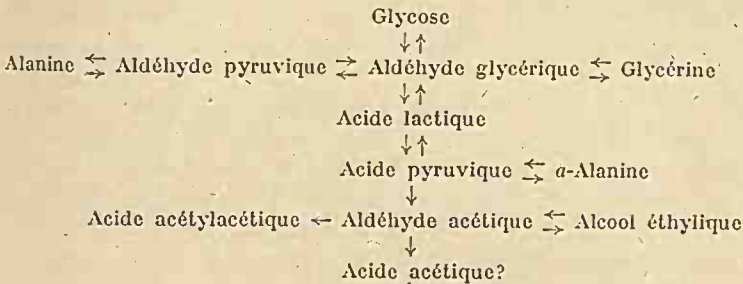
3. EMBDEN, *Biochem. Zeitschr.*, 1912, Bd 45.

Dans le sang artériel, le taux du sucre est plus fort et celui de l'acide lactique moins fort que dans le sang veineux. Ainsi, la traversée pulmonaire fait baisser la lacticémie. L'asphyxie l'augmente et l'hyperpnée la diminue dans le sang artériel (Léon Binet et Collazo) (1).

L'aldéhyde glycérique est peut-être aussi un produit intermédiaire, car les globules rouges et même le sang laque la transforment *in vitro* en acide lactique, et elle produit de l'acide lactique en circulation artificielle dans le foie (G. Embden, K. Baldes et E. Schmitz).

L'oxydation qui intervient ensuite débute probablement par la formation d'acide pyruvique qui est cétogène et forme de l'acide acétylacétique dans le foie (Embden et Oppenheimer), et qui peut être dédoublé par la carboxylase des tissus en acide carbonique et aldéhyde acétique, elle-même cétogène (E. Friedmann). Enfin il est probable aussi qu'il se forme avec l'aldéhyde glycérique de l'aldéhyde pyruvique ou méthylglyoxal, suivant Dakin et Dudley (2).

On pourrait représenter ces transformations, la plupart encore hypothétiques, par le schéma suivant (3) :



Quel que soit le mécanisme de la destruction du glycose, les produits définitifs, à l'état normal, sont de l'eau et de l'acide carbonique, et la combustion des produits intermédiaires a un pouvoir calorifique important, car 1 gramme d'oxygène employé à brûler de l'acide lactique donne 3^{cal},4, autant que s'il brûle de la graisse.

1. J.-A. COLLAZO et E. MORELLI, « L'acide lactique du sang dans les espèces animales », *C. R. de la Soc. de biol.*, 11 juill. 1925, t. 93, p. 406; — J.-A. COLLAZO, « L'acide lactique du sang dans les vaisseaux du foie et des muscles », *Ibid.*, p. 407; — Léon BINET et J.-A. COLLAZO, « Influence de la respiration pulmonaire sur la teneur du sang en acide lactique », *La Médecine*, sept. 1925, p. 926.

2. DAKIN et DUDLEY, *Journ. of biolog. Chem.*, 1913, vol. 14, pp. 155 et 423, et vol. 15, p. 463.

3. On peut obtenir l'acide pyruvique à partir de l'alanine, SIMON et PIAUX. *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1923, t. 176, p. 1227; — Lawrence-W. BASS, « Sur la production *in vitro* d'acide pyruvique à partir de l'alanine », *C. R. de la Soc. de biol.*, 25 juill. 1925, t. 93, p. 594.

2. — *Glycolyse in vitro.*

La glycolyse se produit *in vitro* dans le sang : Cl. Bernard l'avait déjà constaté et R. Lépine en a précisé les détails. La température a une grande influence : presque nulle au-dessous de + 10° C., la glycolyse augmente d'intensité de 38° à 40°, puis diminue pour cesser à + 58°. Les conditions optima sont une température de + 39° et un milieu neutre ou légèrement alcalin, d'après Rona et Wilenko. Diminuée par l'addition de peptones, de glycéro-phosphate de soude, de nucléinate de soude, de lécithine, la glycolyse est empêchée par le fluorure de sodium et, d'après Ambard, par l'addition de phosphate monopotassique au taux de 10 0/00 de sang.

Aronssohn (1892) (1) a étudié l'augmentation de la glycolyse en milieu alcalin : pour que la glycolyse ait lieu, il ne faut pas que la concentration en ions H^+ s'élève, mais il ne faut pas non plus que celle des anions tombe trop.

La glycolyse diminue à l'abri de l'oxygène, par exemple dans l'oxyde de carbone (Lépine et Barral), ou sous une couche d'huile (Lépine et Martz), ou par barbotage d'acide carbonique (Rona et Döblin) (2).

R. Lépine a distingué dans le processus de la glycolyse *in vitro* une glycolyse apparente qui porte sur le « sucre immédiat » ou sucre libre, dosé par les réactions usuelles, et une glycolyse réelle, qui porte sur l'ensemble du sucre libre et du sucre combiné, « sucre virtuel », dosé seulement par certains procédés spéciaux. Mais la fausse glycolyse qu'il admettait, par formation de sucre combiné au moyen de sucre libre, n'est pas reconnue par Bierry.

Dans cette glycolyse *in vitro*, le sucre libre se transforme en 2 molécules d'acide lactique droit, d'après les recherches de Fries, Slosse, Embden, P. Portier et H. Bierry (3).

Suivant H. Bierry, F. Rathery et Kourilsky (4), le sucre protéidique diminue aussi, mais bien plus lentement que le sucre libre.

La glycolyse sanguine est indépendante du pouvoir catalytique, contrairement à l'opinion de Spitzer, et de la coagulation du sang, contrairement à celle d'Arthus.

Elle paraît dépendre surtout des éléments figurés du sang et principalement des globules blancs d'après R. Lépine et Barral (1890). Elle fait défaut dans le sérum centrifugé. Lépine l'a observée dans la lymphe (1890). D'après Chelle et Mauriac, elle ne se produit pas dans les sérosi-

1. ARONSSOHN, *Le ferment glycolytique*, Thèse de Paris, 1892.

2. RONA et DÖBLIN, *Bioch. Zeitschr.*, Bd 32, p. 489.

3. P. PORTIER et H. BIERRY, « Formation d'acide *d*-lactique au cours de la glycolyse aseptique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 30 mai 1914, t. 76, p. 864.

4. H. BIERRY, F. RATHERY et R. KOURILSKY, « Glycolyse aseptique. Action de l'insuline *in vitro* », *Ibid.*, 16 févr. 1924, t. 90, p. 417.

tés contenant des éléments lymphoïdes, mais existe dans celles qui contiennent des éléments myéloïdes.

Bierry et Moquet (¹), constatant dans le sang *in vitro* la formation d'acide lactique et la diminution puis l'augmentation d'acide phosphorique inorganique, pensent que la transformation du glycose en acide *d*-lactique est précédée par celle du complexe hexose-phosphorique (lactacidogène d'Embden et Laquer) dans les globules.

La recherche quantitative du *pouvoir glycolytique* du sang et des humeurs est d'ailleurs délicate. R. Lépine ajoutait au sang du glycose et le mettait à l'étuve pendant une heure, puis évaluait la perte de glycose. Chez le sujet normal, dans cette autolyse du sang, il voyait le sucre disparaître très rapidement, tandis que chez les diabétiques et quelques autres malades, le sucre persistait beaucoup plus longtemps. Ce fait est réel et je l'ai moi-même constaté avec Émile Weil, mais s'il est exact « en gros » pour ainsi dire, le procédé n'est pas assez précis pour qu'on puisse mesurer de cette manière la valeur de la glycolyse.

Maintenant que nous possédons dans l'insuline une forme moins impure qu'autrefois de la sécrétion interne du pancréas, il est possible de chercher si cette insuline correspond au ferment glycolytique de Lépine. Or, dans le sang défibriné, additionné d'insuline et même de tissu musculaire, Eadie, Macleod et Noble n'ont pas constaté d'effet sur la glycolyse. Mais, chez le sujet vivant, l'insuline, en même temps qu'elle abaisse le glycose libre et le phosphore inorganique du sang, augmente l'acide lactique (A. Harrop et E.-M. Benedict, Briggs, Kocchig, Doisy et Weber).

Les tissus possèdent aussi un pouvoir glycolytique, mais inférieur à celui du sang. Le pancréas est très peu glycolytique, le foie davantage, d'après Magnus Levy. La glycolyse musculaire a été étudiée par Arrheim et Rosenbaum (1903), par Gigon et Massini, O. Cohnheim, Mac Guigan et Hess, Forschbach, Lauder Brunton et Rhodes (1898); celle des reins par P.-A. Levene et G.-M. Meyer (²). On attribue cette glycolyse opérée par les tissus à une cytase détruite au-dessus de + 6° C. Dans le pancréas et d'autres tissus, J. de Meyer a constaté une autre substance résistant à + 115° et qui activerait la cytase. En injectant à des animaux du sang et des exsudats pleuraux, le même auteur a obtenu un sérum antiglycolytique.

Stoklasa (³), opérant sur le suc de presse d'organes, aurait extrait un ferment soluble produisant la fermentation alcoolique du glycose.

1. H. BIERRY et L. MOQUET, « Glycolyse et variations du phosphore inorganique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 juin 1924, t. 91, p. 250; 4 juill. 1825, t. 93, p. 322.

2. MAC GUIGAN et HESS, *Americ. Journ. of physiol.*, vol. 30; — FORSCHBACH, *Biochem. Zeitschr.*, Bd 68; — LAUDER-BRUNTON et RHODES, *Centralbl. f. Physiol.*, 1898, Bd 12, p. 353; — ARRHEIM et ROSENBAUM, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1903, Bd 15; — GIGON et MASSINI, *Bioch. Zeitschr.*, 1903, Bd 55.

3. STOKLASA, *Hofmeister's Beitr.*, 1903; *Centralbl. f. Physiol.*, 1904; — M^{me} SIEBER-CHOUMOW, *Zeitschr. f. phys. Chem.*, 1903, Bd 39, p. 484.

M^{me} Sieber-Choumow aurait aussi extrait un ferment glycolytique du poumon. Nitzescu et Popescu-Inotesti, Mauriac et Servantie (1) ont constaté un pouvoir glycolytique très marqué dans le poumon.

Ces derniers auteurs ont ainsi classé le pouvoir glycolytique des tissus d'après la perte de glycose obtenue :

Sang.....	18 0/0
Cœur.....	22 —
Cerveau	25 —
Ratc.....	34 —
Ganglions	43 —
Moelle osseuse.....	44 —
Testicule.....	50 —
Poumon.....	51 —
Rein	55 —
Pancréas.....	58 —

La destruction des sucres assimilables dans les humeurs et tissus *in vitro* n'est pas limitée au glycose : elle se fait aussi pour d'autres sucres, comme je l'ai observé avec P.-Émile Weil (1898) et comme l'ont ensuite mis encore en évidence les recherches de Portier (1903). (2).

D'après Sehrt (1903) et Hale (1905), le mélange des sucs de muscle et de pancréas détruit le glycose mais non le lévulose. En opérant avec des leucocytes, Levene et G.-M. Meyer (1913) ont ainsi classé par ordre décroissant leur pouvoir destructeur à l'égard des différents sucres : glycose, lévulose, galactose. Ils n'ont pas constaté de destruction des pentoses, arabinose et xylose (3).

3. — Glycolyse *in vivo*.

La glycolyse qui se fait *in vivo* se produit sans doute, comme l'a fait remarquer R. Lépine, dans des conditions multiples. Des agents glycolytiques, ferments ou autres, existent en diverses cellules et divers tissus : leucocytes, foie, pancréas, poumons, reins, muscles. Elle se ferait d'une façon aérobie dans le sang et anaérobie dans les organes. La sécrétion interne du pancréas l'active. Le chauffage de l'animal entre

1. P. MAURIAC et L. SERVANTIE, « Le pouvoir glycolytique comparé des organes », *C. R. de la Soc. de biol.*, 1922, t. 86, p. 552 ; — R. DUMAS, *La fonction glycolytique du poumon*, Thèse de Bordeaux, 1924.

2. Ch. ACHARD et Émile WEIL, *loc. cit.*, *Arch. de méd. expérim.*, nov. 1898, p. 837 ; — P. PORTIER, « Sur la glycolyse des différents sucres », *C. R. de l'Acad. des sc.*, 24 déc. 1900, et *C. R. de la Soc. de biol.*, 7 févr. 1903, p. 191.

3. SEHRT, *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1903, Bd 56, p. 509 ; — HALE, *Americ. Journ. of physiol.*, 1905, vol. 18 ; — LEVENE et MEYER, *Journ. of biolog. Chem.*, 1913, vol. 14, p. 149.

certaines limites l'augmente et le refroidissement la diminue. L'oxygène l'active: aussi Bayeux⁽¹⁾ a-t-il constaté sa diminution au sommet du Mont-Blanc.

D'après les expériences de Roger, Rathery et Léon Binet, chez l'animal vivant, en même temps qu'il y a glycolyse dans le poumon, il s'y forme du sucre libre aux dépens du sucre protéidique⁽²⁾.

La destruction des divers sucres assimilables dans l'organisme vivant est variable suivant les différents sucres. C'est le glycose qui paraît le plus facile à détruire, puis vient le lévulose, puis à une assez grande distance, le galactose. Ce dernier sucre serait utilisé directement par les muscles⁽³⁾.

Le maltose est très facilement dédoublé par la maltase du sang et des organes et utilisé comme glycose. Cremer a noté chez le chien l'utilisation du rhamnose; divers pentoses sont utilisés chez les herbivores. Chez l'homme on a constaté une utilisation partielle d'arabinose, de xylose et de rhamnose, mais ces sucres ne paraissent pas pouvoir former de glycogène.

En circulation artificielle dans le foie, Freise⁽⁴⁾ a vu augmenter l'acide carbonique du sang avec le glycose, les acides pyruvique, glycérique et lactique, mais non avec le galactose. Hugh Mac Guigan⁽⁵⁾, en opérant avec les pattes postérieures, a constaté la consommation de glycose, lévulose et galactose, mais non de maltose.

Dans l'organisme vivant, le glycose, introduit par une voie quelconque, est en partie brûlé immédiatement. Ce qui surtout le démontre, c'est que presque aussitôt on voit monter l'exhalation carbonique. Une dose de 20 grammes seulement suffit chez l'homme, comme je l'ai constaté avec G. Desbouis et avec Léon Binet, pour élever le taux de l'exhalation carbonique après un quart d'heure environ.

Mais il est certain que le glycose introduit en certaine quantité n'est pas aussitôt brûlé en totalité. En effet, lorsqu'on fait prendre à un sujet normal, en une fois, 100 grammes de glycose, on voit la glycémie s'élever puis retomber au taux de départ au bout de deux heures déjà. Or, si tout le glycose avait été brûlé pendant ce temps, il aurait dégagé 400 calories, ce qui est impossible au repos. D'autre part, l'accroissement de l'exhalation carbonique après l'ingestion de glycose dure plusieurs heures, cinq à sept heures d'après Johanson.

Si, d'ailleurs, le glycose alimentaire était immédiatement consommé en totalité, l'organisme risquerait d'en manquer si les repas s'espaçaient

1. BAYEUX, *C. R. de l'Acad. des sc.*, 8 août 1910.

2. H. ROGER, F. RATHERY et LÉON BINET, « Action du poumon sur le sucre du sang », *C. R. de la Soc. de biol.*, 10 mai 1924, t. 90, p. 1228.

3. GRUBE, *Arch. des ges. Physiol.*, 1907, Bd 118, p. 1; — Mac GUIGAN, *Americ. Journ. of physiol.*, 1908, vol. 21, p. 334.

4. FREISE, *Biochem. Zeitschr.*, Bd 56.

5. H. Mac GUIGAN, *Americ. Journ. of physiol.*, 1908, vol. 21; *Proc. of the Americ. Soc. of biolog. Chem.*, 1908.

trop et d'en gaspiller inutilement pendant les périodes digestives.

C'est donc que le glycose s'accumule en réserve pendant un certain temps.

Nous étudierons ci-dessous le mécanisme de la glycolyse dans l'organisme vivant (p. 555).

B. — Combinaisons du glycose. Glycogène.

Claude Bernard a montré que cette mise en réserve se faisait sous la forme de *glycogène*. Mais ce n'est pas la seule forme ; il paraît vraisemblable que le glycose, en se combinant, entre dans la constitution de corps quaternaires, protéiques d'après Luthje, acides aminés d'après Neuberg et Langstein, Embden et Salomon, et aussi de corps ternaires, de graisses, du moins après que le maximum de glycogène a été formé, selon Milne-Edwards, Perrot et Boussingault, Tscherswinski. Hanriot (1) admet que le glycose en brûlant produit de l'eau et de l'acide carbonique, mais que les fragments restants se soudent pour former des acides gras.

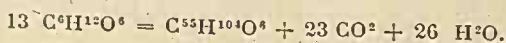
Il est certain néanmoins que la majeure partie du glycose mis en réserve passe à l'état de *glycogène*. A 10 grammes de glycose correspondent 9 grammes de glycogène.

1. — CARACTÈRES DU GLYCOGÈNE. — La stabilité de cette réserve vient de ce que le glycogène est une substance colloïde qui ne diffuse que lorsqu'elle est transformée en substance labile par un ferment. Notons toutefois l'opinion d'Ehrlich qui pensait que les hydrates de carbone sont consommés à l'état de glycogène et non de glycose.

Le glycogène, tel qu'on le prépare chimiquement, est une poudre amorphe, blanche, qui donne dans l'eau une pseudo-solution opalescente, non dialysable, dextrogyre. Elle ne réduit pas la liqueur de Fehling. Par l'ébullition avec les acides minéraux étendus, le glycogène se transforme en dextrine et maltose, puis glycose. Il présente donc une grande ressemblance avec l'amidon qui est isomère avec lui ; aussi l'a-t-on appelé amidon animal, *zoamyline*.

Le glycogène prend, sous l'action de la liqueur iodo-iodurée, une teinte brun acajou, réaction qui permet de le reconnaître dans les préparations histologiques.

1. HANRIOT, C. R. de l'Acad. des sc., 1892 et Arch. de physiol., 1893, p. 248. L'équation serait :



L'excès d'acide carbonique dégagé par cette transformation expliquerait que le quotient respiratoire puisse s'élever au-dessus de l'unité après l'ingestion de glycose.

2. — FORMATION DU GLYCOGÈNE. — Si le glycogène a dans le *glycose* sa source principale, ce n'est pas la seule. Les autres sucres assimilables peuvent en former, notamment le *lévulose*. D'après Ishimori (1), chez le lapin, le glycose et le lévulose en font, mais non le galactose. Cependant, selon Brasch (2), ce dernier sucre en pourrait former. La formation de glycogène avec la dulcité, l'inosite, la glycérine (Külz) est discutable et Pflüger la conteste.

La formation de glycogène aux dépens des *protéiques* était admise par Cl. Bernard, Naunyn, Külz, Seegen. Pflüger estimait qu'elle n'était pas démontrée, l'augmentation de glycogène qui suit l'ingestion de protéiques n'étant pour lui qu'un effet indirect, explicable par une épargne d'hydrates de carbone, et son augmentation après l'ingestion d'urée ou de sels ammoniacaux résultant d'une stimulation du foie ou d'une réduction de la consommation du glycogène. Les protéiques, suivant ce physiologiste, pourraient seulement s'unir au glycose pour former des glycoprotéides.

Les acides aminés, surtout le glyco-colle et l'alanine, suivant Ringer et Lusk, pourraient former du glycogène.

Les *corps gras*, glycérine et acides gras, ont été considérés par Rumpf, Seegen, Hildesheim, Leathes comme formateurs de glycogène. Pflüger admet seulement la formation de sucre par les acides gras supérieurs. D'après Bouchard et Desgrez (3), l'ingestion de graisses serait sans effet sur le glycogène hépatique mais augmenterait le glycogène musculaire.

Claude Bernard a découvert la formation du glycogène dans le foie et, après cette mémorable découverte, on a pensé pendant longtemps que cet organe en constituait la principale réserve. En réalité, il s'en trouve en d'autres tissus d'importantes quantités.

Suivant Schöndorf (1903), la répartition du glycogène est à peu près égale dans le foie et dans le système musculaire : on en trouve tantôt plus tantôt moins dans l'un ou dans l'autre, mais il y en aurait plutôt davantage dans les muscles. De Filippi (4), en faisant la fistule d'Eck pour mettre le foie hors de circuit, n'a vu se produire, après l'ingestion de glycose, qu'une faible diminution de la tolérance pour ce sucre, tandis que, pour le lévulose, il y avait une forte diminution. Dans ces mêmes conditions, Michaud (1911) a constaté que l'ingestion de glycose ne fait pas monter la glycémie. Jacobsen (1920) a comparé avant et après l'opération la tolérance pour le glycose, le lévulose et le saccharose ; mais pour ce dernier sucre, il faut évidemment faire la part de l'état des

1. K. ISHIMORI, « Ueber die Aufspeicherung und Angabe des Glykogens », *Bioch. Zeitschr.*, Bd 48, p. 332.

2. BRASCH, *Zeitschr. f. Biol.*, 1907, Bd 50, p. 112.

3. BOUCHARD et DESGREZ, *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, 1900.

4. FILIPPI, *Zeitschr. f. Biol.*, 1908, Bd 50.

fonctions digestives ; il a trouvé :

	Tolérance	
	avant la fistule d'Eck	après la fistule
Dextrose.....	115	80
Lévuiose.....	90	15
Saccharose	170	9

D'après cet auteur, la fonction du foie serait surtout de prévenir l'entrée dans la circulation générale de sucre hydrolysable et de mettre en réserve le lévulose.

La formation de glycogène dans le foie demande un certain temps. Külz (1881) (1), chez le lapin, a constaté qu'après l'ingestion de 21 grammes de glycose, la mise en réserve a lieu surtout après la dixième heure et atteint son maximum à la seizième.

Dans le foie, la proportion de glycogène peut aller jusqu'à 8 à 10 0/0 de l'organe frais et représente la moitié ou les 2/5 du glycogène de l'organisme. Chez des suppliciés, E. Lambling et L. Garnier n'ont trouvé, deux heures après la mort, qu'une proportion de 2 à 4 0/0 de glycogène dans le tissu hépatique.

La richesse en glycogène, état que R. Lépine appelait *euzoamylie*, s'observe après les repas, après la section de la moelle cervico-dorsale, après l'ingestion de substances qui ralentissent la destruction : antipyrine, acétanilide, morphine, quinine.

L'état inverse, *azoamylie* de R. Lépine, s'observe dans l'inanition, encore que, selon Pflüger, on puisse trouver un peu de glycogène même après un long jeûne. Il se voit aussi après l'exercice musculaire, après la piqûre du quatrième ventricule, dans certaines infections et intoxications (phosphore, mercure, adrénaline, pilocarpine, strychnine), à la suite de l'ablation du pancréas, qui empêche la formation de glycogène, et sous l'influence du refroidissement.

Dans le *muscle* on trouve du glycogène au taux de 0,5 à 1 gramme 0/0 de tissu frais, et jusqu'à 3 0/0 selon R. Lépine, ce qui représenterait les $\frac{2}{5}$ du glycogène total de l'organisme. Il siège dans les fibres musculaires et les cellules conjonctives intermusculaires, et disparaît promptement sous l'action du travail musculaire.

Enfin on trouve du glycogène dans beaucoup d'autres tissus : système nerveux, poumons, pancréas, tissu conjonctif, glandes, cellules jeunes du cartilage, leucocytes, éléments néoplasiques.

La richesse en glycogène a été donnée par A. Brault comme un indice de l'activité des néoplasmes.

Dans le *placenta* on trouve le glycogène en la partie maternelle,

1. E. KÜLZ. « Beiträge zur Lehre von der Glycogenbildung in der Leber », *Pflüger's Arch.*, 1881, Bd 24.

comme l'ont montré Cl. Bernard puis Flesch (1). Ce sont les cellules déciduales surtout, près des vaisseaux maternels, qui le renferment d'après Chipman. Il diminue tandis que le foie du fœtus se charge de cette substance.

3. — UTILISATION DU GLYCOGÈNE. — La destinée principale du glycogène est de se transformer en *glycose*. C'est du moins la mieux connue depuis la célèbre expérience du foie lavé de Cl. Bernard. Outre le glycose, R. Lépine et Boulud ont vu le glycogène former du maltose qu'ils ont pu caractériser par son osazone. Rosin et Labaud admettent que d'autres sucres encore peuvent en résulter.

La transformation du glycogène en glycose a lieu par l'intervention d'un ferment, suivant la conception de Cl. Bernard. Avant la découverte du glycogène hépatique (1856), on connaissait la diastase salivaire trouvée par Mialhe (1845), celle du pancréas trouvée par Bouchardat et Sandras (1845), celle du sang par Magendie (1846). Par analogie, Cl. Bernard supposa que le foie renfermait une diastase qui transforme le glycogène en glycose et von Wittich (1873) en confirma la réalité.

Dans les cellules hépatiques, les dépôts de glycogène et les granulations de ferment sont topographiquement isolés, ce qui explique que le glycogène subsiste à l'état stable. Mais il n'en serait plus de même après certaines perturbations subies par les cellules, notamment sous l'influence d'excitations nerveuses, et c'est ainsi que s'expliquerait la transformation en glycose.

Dans les autres tissus, il en est vraisemblablement de même, quoique certains auteurs admettent que le glycogène serait consommé sur place sans être toujours transformé en glycose pour passer dans la circulation. Notons toutefois que, *in vitro*, la formation de sucre fermentescible par les tissus a été observée par Lépine et Métroz (1893), et surtout avec la rate et les poumons par Cadéac et Maignon (1904).

Outre sa transformation en glycose pour les besoins de la combustion, le glycogène joue encore un autre rôle. Il concourt aux *glyco-conjugaisons* et à la formation de glycosides par union avec une fonction alcoolique. Ainsi l'oxydation du chaînon alcoolique, quand le chaînon aldéhydrique est lié à une autre substance, produit les acides glycuroniques conjugués, peu toxiques et dont l'élimination est aisée.

Dans l'acidose consécutive à la suppression des hydrates de carbone alimentaires, il est probable que le glycogène hépatique joue un rôle par son absence qui facilite la *cétose*. Embden et Almagia, dans leurs expériences de circulation artificielle chez le chien, ont trouvé que le foie normal forme peu d'acétone, 0^{gr},012 à 0^{gr},027 en une heure, tandis que chez l'animal dépancréaté ou phloriziné, dont le foie a perdu son glycogène, il en forme davantage : 0^{gr},068 à 0^{gr},139.

1. FLESCHE, *Americ. Journ. of obstetr.*, sept. 1913, p. 560.

Dans la *combustion des graisses*, le glycogène paraît également intervenir. Shibata, chez des souris intoxiquées par le phosphore et inani-tiées, ce qui supprimait le glycogène, a empêché la stéatose hépatique en les alimentant avec des hydrates de carbone. On sait que dans le foie les acides des graisses sont transformés et deviennent de moins en moins saturés, et que les acides non saturés concourent à former des phosphatides, que Lœw appelle des machines à brûler les acides gras.

Enfin le glycogène joue probablement aussi un rôle dans le *métabolisme des acides aminés et des protéiques*. Chez des chiens à jeun, Abderhalden a vu l'ingestion d'acides aminés entraîner l'amino-acidurie ; mais si l'on y ajoutait des hydrates de carbone, cette élimination d'acides aminés diminuait.

On peut se demander si l'urée ne se forme pas par l'oxydation de sels ammoniacaux en présence de glycose. On sait que Fosse a obtenu de l'urée en oxydant par le permanganate de potassium un mélange de sulfate d'ammonium et d'un hexose (saccharose, glycose, lévulose).

Dans le foie chargé de glycogène, la circulation de sang additionné de carbonate d'ammoniaque donne naissance à de l'alanine. Inversement avec l'alanine on peut, après désamination, obtenir de l'acide lactique qui reconstitue le glycogène et le glycose.

La *créatine*, à l'état normal, se transforme dans le foie en créatinine. Or, dans le jeûne qui diminue le glycogène, on voit se produire la créatinurie, outre la créatininurie ; mais l'ingestion d'hydrates de carbone formateurs de glycogène supprime la créatinurie, alors que l'ingestion de graisses reste sans effet.

C. — Régulation de la glycémie.

1. — Sources du glycose sanguin.

Certaines conditions agissent sur la transformation du *glycogène* en glycose. Il y a d'abord l'influence du système nerveux. Elle a été établie par l'expérience fameuse de Cl. Bernard qui provoqua la glycosurie par la piqûre du quatrième ventricule et par l'excitation du bout central du nerf vague : on voit dans ces conditions disparaître le glycogène du foie, ce qui permet de rattacher la glycosurie à l'excès de la transformation du glycogène en glycose. D'ailleurs, quand le foie ne contient plus de glycogène, la glycosurie cesse. Mais le phénomène est complexe et sera analysé plus loin.

Certaines substances médicamenteuses influencent aussi la formation de glycose aux dépens du glycogène : l'antipyrine, la quinine, l'opium la gênent.

Certaines sécrétions internes exercent aussi leur action sur ce phénomène, entre autres l'adrénaline, la sécrétion interne du pancréas : nous y reviendrons plus loin.

A l'état normal, le taux du glycose circulant, malgré la variabilité des apports hydrocarbonés et de la glycolyse par le travail musculaire, demeure à peu près fixe parce qu'il est réglé par un mécanisme, d'ailleurs complexe, qui fait disparaître l'excès du sucre sanguin en l'éliminant ou en le mettant en réserve, et qui en apporte un supplément en puisant dans les réserves glycogéniques lorsque la glycémie s'abaisse.

Quand survient de l'hyperglycémie, nous avons vu qu'une partie du glycose en excès est immédiatement brûlée, tandis qu'une autre est mise en réserve à l'état de glycogène. Mais cette formation de glycogène demande un certain temps et auparavant le sang se débarrasse de l'excès de sucre en l'éliminant par l'urine et en le déversant dans les tissus, c'est-à-dire dans le milieu lacunaire, en dehors des vaisseaux. Une expérience de R. Lépine montre que si l'on injecte du glycose dans le sang d'un animal dont on a lié les uretères pour empêcher l'élimination par le rein, l'hyperglycémie dure peu, le taux du sucre sanguin revient à la normale ; puis, si l'on supprime la ligature des uretères, on voit le sucre passer par les urines : ainsi ce sucre était sorti des vaisseaux sanguins mais n'avait été ni consommé ni mis en réserve. Weyert a constaté aussi le peu de durée de l'hyperglycémie ainsi provoquée, et Vaughan Harley a trouvé du sucre traussudé dans les tissus et même éliminé par l'intestin.

D'autre part, à la suite d'une injection de solution très concentrée de glycose dans les veines, se produit une dilution du sang par afflux de lymphes qui diminue l'hyperglycémie, comme l'ont observé C. Ludwig et Brasol (1884) en constatant la diminution de l'hémoglobine correspondant à une augmentation de la masse du sang. Ce n'est là qu'un cas particulier bien propre à illustrer le phénomène général de la régulation de la composition du sang, par échanges intervasculo-lacunaires, que nous avons étudié avec Loeper.

Suivant l'opinion exprimée par Ambard et qui paraît bien vraisemblable, l'hyperglycémie diminue la production de l'insuline et réciproquement l'insulinémie diminue l'hyperglycémie, de sorte que la production de l'insuline se règle suivant le taux de la glycémie et réciproquement (1).

Il ne semble pas que tout le glycose versé dans la circulation pour les besoins de l'organisme, en dehors de celui qui est directement apporté par l'alimentation, provienne seulement du *glycogène*.

On a calculé que, en cas de travail musculaire intense, la provision de glycose sanguin serait épuisée en quatre minutes et que le glycogène hépatique ne suffirait aux besoins que pendant deux heures ; ensuite c'est aux dépens des graisses que se produirait le glycose nécessaire.

R. Lépine avait distingué dans le sang du sucre libre et du sucre vir-

1. M. ARNOVLÉVITCH, « Rôle de l'insulinémie et de la glycémie dans la combustion du sucre sanguin », *Strasbourg médic.*, 5 juill. 1924, p. 329.

tuel. Il admettait que, après injection de glycose dans le sang, une certaine quantité de sucre libre pouvait se transformer en sucre virtuel. Mais inversement il admettait aussi que du sucre virtuel pouvait se transformer en sucre libre.

Il n'est pas douteux que du glycose soit fourni par d'autres réserves que celles de glycogène, car dans l'inanition, la glycémie se maintient à des taux voisins de la normale et même, à certains jours, un peu de glycogène reparait dans le foie. Ce sucre formé par d'autres corps que le glycogène est ce que Lusk appelle l'extra-sucre.

Les sources de ce glycose endogène sont les protéiques et les graisses.

En ce qui concerne les **protéiques**, la démonstration repose sur des bases chimiques et sur des bases expérimentales. Gerhardt a obtenu, par l'action d'acides sur la gélatine, une matière sucrée ; Berthelot, par l'action de l'acide chlorhydrique sur la chondrine, une substance lévogyre. Du sucre a été produit au moyen d'albumine chauffée avec de la baryte par Schutzenberger, avec des acides par Pavy. D'autre part, on a vu la glycosurie augmenter après l'ingestion de caséine chez des diabétiques et chez le chien atteint de glycosurie phlorizique (Luthje, Röhmer), et après l'ingestion d'acides aminés chez le chien diabétique, en particulier après celle de glycocolle, d'alanine, d'acide aspartique et, avec un faible effet, d'acide glutamique. Par contre, il est des acides aminés qui ne sont pas producteurs de glycose : ce sont la phénylalanine, le tryptophane, la tyrosine, la leucine, l'isoléucine, la lysine, l'histidine, la valine. On attribue au foie la production du glycose aux dépens des protéiques.

La formation de sucre protéidique a été réalisée *in vitro* par Levene et Meyer, qui ont obtenu un composé non réducteur mais hydrolysable, en faisant agir de l'extrait aqueux de pancréas sur du plasma musculaire additionné de glycose ou de lévulose ; mais ils n'ont pu l'obtenir avec d'autres sucres : galactose, lactose, arabinose, xylose. *In vivo*, Bierry et Rathery ont constaté dans le foie, la mise en liberté de sucre libre aux dépens des protéiques.

On a remarqué que les protéiques, aussitôt absorbés, se désagrègent, et que leur partie azotée s'élimine rapidement en urée, tandis que leur carbone est, comme un véritable aliment, utilisé seulement au fur et à mesure des besoins et mis en réserve.

La quantité de glycose formée aux dépens des albumines atteint, selon le calcul de Falta, 80 0/0, et donne 308 calories sur les 400 fournies par 100 grammes de ces albumines.

En ce qui concerne la formation de sucre aux dépens des **grasses**, Bierry et Portier (1918) (1) admettent qu'elle a lieu par la glycérine. Toutefois la glycérine n'entre que pour $\frac{1}{10}$ dans la molécule d'un corps

1. H. BIERRY et P. PORTIER, « Sur le minimum de sucre et les origines non encore envisagées des hydrates de carbone », *C. R. de la Soc. de biol.*, 8 juin 1918, p. 574.

gras neutre et, d'autre part, dans le diabète, la glycosurie n'est généralement pas augmentée par l'ingestion de corps gras. Il faut cependant retenir l'expérience de Blum qui, chez le chien inanitié, a vu l'adrénaline ne produire la glycosurie que si on lui donnait de l'huile. Il paraît probable aussi que, dans des diabètes graves, du sucre se forme aux dépens des graisses.

2. — *Utilisation comparée du glycose, des protéiques et des graisses.*

Ce que nous savons des transformations du glycose dans l'économie montre bien la solidarité des actes nutritifs et la pluralité des sources alimentaires où l'organisme peut puiser tel des principes qui lui sont nécessaires, puisque le glycose, forme principale des aliments hydrocarbonés, peut concourir à la formation de corps gras et d'acides aminés et que, réciproquement, certains acides aminés et certains corps gras peuvent engendrer le glycose.

Il s'en faut pourtant que l'organisme puisse se passer de glycose, pas plus qu'il ne peut se passer de protéiques ou de corps gras ou de minéraux. Il y a, comme pour tous ces principes indispensables, un minimum nécessaire d'hydrates de carbone, qu'on évalue pour l'homme à 60 grammes par jour, et au-dessous duquel se produit l'acétonémie.

L'utilité du glycose ressort bien de ce qui s'observe dans la réalimentation qui suit le jeûne. Après sept jours de jeûne, dans une expérience de Benedict, un sujet qui ingérait quotidiennement 239 grammes d'hydrates de carbone, les fixa presque entièrement le premier jour, puis un peu moins de la moitié le second jour et seulement un dixième le troisième jour ; en même temps, il consommait les 71 grammes de graisse contenus dans sa ration, augmentés d'une certaine quantité de graisse de ses tissus.

L'excès d'hydrates de carbone dans une ration déjà suffisante diminue l'azote total de l'urine, parce qu'il épargne l'albumine, comme l'ont fait voir les recherches classiques de Bischoff et Voit et de Pettenkofer et Voit. Mais l'albumine économisée ne représente que 15 0/0 de sa quantité, ce qui fait seulement 4 0/0 des calories fournies par le supplément hydrocarboné. Les graisses, d'après les recherches de Kayser et de Landergreen, épargnent moins les protéiques.

Si l'on compare la façon dont l'organisme utilise les différents principes alimentaires, on voit qu'il détruit tous les protéiques qu'il reçoit, et qu'il utilise les hydrates de carbone en les brûlant partiellement, comme le montre l'élévation du quotient respiratoire après leur ingestion, et en les fixant en réserve, comme le montre l'augmentation des dépôts glycogéniques après cette ingestion ; enfin que les graisses ne

sont brûlées qu'en dernier, l'activité musculaire ayant pour effet de vider d'abord les réserves glycogéniques.

Dans le jeûne, on voit qu'après un ou deux jours les réserves protéiques sont épuisées et l'albumine protoplasmique est attaquée; puis les dépôts de glycogène disparaissent, représentant 1 à 2 0/0 du poids du corps; enfin vient le tour des graisses qui représentent 10 à 15 0/0 de ce poids et forment la grande réserve d'énergie de l'organisme.

3. — Élimination du glycose en excès.

Lorsque le glycose est en excès dans le sang, il s'élimine par l'urine.

La *glycosurie* ne doit pas être confondue, dans les recherches cliniques, avec la présence de différentes substances réductrices dans l'urine, en particulier la créatinine et l'acide urique. Les pentoses peuvent aussi se rencontrer dans l'urine. L'acide glycuronique peut se reconnaître en faisant la glycurosazone (1).

Les substances réductrices, dans l'urine normale, n'existent qu'en faible quantité, diversement appréciée suivant les auteurs :

Total des substances réductrices de l'urine normale.

1,50 à 2,50 0/00 FLUCKIGER.

2,50 à 5 — SALKOWSKI.

0,13 à 1,08 — GILBERT et BAUDOIN.

Les chiffres de ces derniers auteurs ont été obtenus en déféquant l'urine par le réactif de Patein et en dosant par la méthode de Mohr-Bertrand.

On peut retenir de ces résultats qu'il n'y a pas de glycurie normale avec les méthodes courantes de dosage.

En ce qui concerne l'élimination des autres sucres que le glycose, le saccharose n'est pas réducteur, mais en l'hydrolysant, on produit les deux sucres réducteurs, glycose et lévulose. Le lactose est réducteur, et plus fortement que le glycose.

On peut toujours, chez le sujet normal, produire la glycosurie en provoquant une hyperglycémie accidentelle, pourvu que le taux de cette hyperglycémie soit suffisant.

Autrefois, avec Cl. Bernard, on admettait que la glycosurie survenait quand l'hyperglycémie dépassait 3 grammes 0/00 (2). En réalité, on la voit souvent chez l'homme quand l'hyperglycémie n'est qu'à 2 0/00.

1. On désigne parfois sous le nom de *glycuries* les éliminations de sucres quelconques par l'urine.

2. Cl. BERNARD (*Lç. sur le diabète et la glycogénèse animale*, Paris, 1877, p. 403) estime que le sucre du sang double à peu près de quantité quand la glycosurie se produit et qu'il n'y a jamais normalement plus de 2 à 3 de glycose 0/00 dans le sang.

Cette notion du taux sanguin nécessaire pour l'élimination rénale, indiquée par Cl. Bernard, n'est autre que celle de ce qu'on appelle aujourd'hui, à la suite des travaux d'Ambard (1911), un seuil d'élimination.

Ce seuil de l'excrétion rénale de glycose a été évalué par plusieurs auteurs à 1,70 environ : entre 1,60 et 1,70 pour Jacobsen, Knud Faber et Morgaard (1920) ; 1,70 à 1,80 pour Hamman et Hirschmann (1). Mais il peut dépasser 2 grammes selon Isaac et Traugott et Paula Grünthal (1920). Ambard et Chabanier admettent qu'il est mobile chez un même sujet et qu'il varie avec la glycémie et non seulement avec l'état du rein. Selon Chabanier (2), il est toujours inférieur à la glycémie, s'en écartant peu quand celle-ci reste entre 1 et 2 grammes, s'en éloignant à mesure que celle-ci s'élève, mais montant moins que la glycémie. Dans le diabète, et surtout dans le diabète maigre, le seuil suivrait moins bien les variations de la glycémie.

Chez le diabétique on le mesure en déterminant le taux de glycémie minima avec lequel s'obtient la disparition de la glycosurie, et indirectement en calculant l'excès sur le seuil, au moyen de la constante uréo-sécrétoire K et de la glycémie, ainsi que du débit urinaire du glycose pour une concentration de 75 0/00 :

$$\begin{aligned} \text{excès sur le seuil} &= K \sqrt{\text{Débit pour 75 0/00}}; \\ \text{seuil} &= \text{glycémie} - \text{excès sur le seuil.} \end{aligned}$$

Bierry et Rathery appellent *hyperglycémie liminaire* le taux glycémique correspondant à la disparition de la glycosurie au moyen du régime. L'indice glycémique de la tolérance est mesuré par le dosage du sucre libre et protéidique.

Le seuil rénal du glycose s'élève quand le rein est altéré, surtout en cas de sclérose rénale. C'est un fait sur lequel nous avons attiré déjà l'attention, avec J. Castaigne, en 1897, en étudiant les résultats de l'épreuve de la glycosurie alimentaire, et avec Émile Weil dans le diabète (3). En outre, il s'élève dans l'hyperglycémie en général et, d'après Chabanier, c'est probablement la glycémie qui règle le seuil. Néanmoins il n'y a pas toujours de parallélisme et, d'après Rathery, Gruat et Mlle Levina, on peut, chez un même diabétique, observer la variabilité du seuil et celle de l'hyperglycémie. L'élévation du seuil a été constatée chez l'animal dépancréaté, plusieurs heures après l'opé-

1. L. HAMMAN et I. HIRSCHMANN, « Studies on blood sugar », *Arch. of int. Med.*, nov. 1917, p. 761.

2. H. CHABANIER, *Du rôle du rein dans le diabète*, Thèse de Paris, 1925.

3. Ch. ACHARD et J. CASTAIGNE, « Quelques causes d'erreur dans l'épreuve de la glycosurie alimentaire », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*, 19 novembre 1897, p. 1348 ; — Ch. ACHARD et ÉMILE-WEIL, « Imperméabilité rénale et hyperglycémie dans le diabète », *Ibid.*, 21 janvier 1898, p. 29.

ration, par R. Lépine (1895), par Tuckett chez le chat (1910), par Hédon (1912). Wilenko l'a notée après les injections salines dans les veines. On l'a trouvée dans les hémorragies, dans des lésions nerveuses sans diurèse.

L'abaissement du seuil se produit par la vagotomie d'après Hildebrandt (1921) et peut aller de 2,3 à 1,5 chez le lapin.

La phlorizine abaisse le seuil du glycose, comme l'a montré Chabazier. Nous y reviendrons à propos de la glycosurie phlorizique. D'autres substances toxiques, capables de produire parfois la glycosurie, provoquent aussi cet abaissement : chromates, urane, sublimé, cantharidine. De même, l'injection de glycose dans les veines, celle de chlorure de sodium en solution hypotonique et la piqûre de la moelle cervicale (Lépine).

Le glycose en excès dans le sang peut s'éliminer encore par d'autres émonctoires que le rein, mais il faut que la glycémie soit élevée. L'élimination intestinale a été constatée par R. Moutard-Martin et Ch. Richet (1881) en faible quantité, puis par Vaughan Harley chez l'animal dont les uretères étaient liés, enfin par Grigaut et Ch. Richet fils chez des diabétiques (1). Rathery et Léon Binet ont noté l'élimination salivaire (2).

La GROSSESSE peut donner lieu à la glycosurie. H. Blot a signalé ce fait en 1857. Mais il est probable qu'on a confondu quelquefois cette glycosurie gravidique avec la lactosurie des femmes enceintes et des accouchées que Brocard et Leduc en ont bien distinguée (3).

La glycosurie proprement dite des femmes enceintes est attribuée d'une manière un peu hypothétique à l'excès de glycose que le foie verserait dans le sang et que la mamelle ne parviendrait pas à transformer en lactose. Elle disparaît après l'accouchement. Elle est plus fréquente, d'après P. Bar, chez les multipares.

On a constaté dans la grossesse un abaissement du pouvoir d'assimi-

1. RÉNON, Ch. RICHIET fils et A. GRIGAUT, « La diarrhée des glycosuriques », *Congr. de méd. de Lyon*, 1911; — A. GRIGAUT et Ch. RICHIET fils, « Fonction éliminatrice de l'intestin. Élimination du glucose, de l'urée et du chlorure de sodium par la muqueuse gastro-intestinale », *C. R. de la Soc. de biol.*, 27 janv. 1912, t. 72, p. 143.

2. F. RATHERY et LÉON BINET, « La salive chez les diabétiques », *Presse médicale*, 1^{er} mai 1920, p. 263, et Thèse de L. DEPAQUIT, Paris, 1920.

3. DE SINÉTY, *Mém. de la Soc. de biol.*, 1873; — HEMPEL, *Arch. f. Gynäk.* 1876, Bd 8, p. 312; — Th. KIRSTEN, « Ueber das Vorkommen von Zucker im Harn der Schwangeren, Gebärenden und Wöcherinnen », *Monatschr. f. Geburtsk.*, 1857, Bd 9, p. 437; — V. JOHANNOWSKY, « Ueber den Zuckergehalt des Harnes der Wöcherinnen », *Arch. f. Gynäk.*, 1877, Bd 12, p. 448; — J. NEY, *Ueber das Vorkommen von Zucker im Harn der Schwangeren, Gebärenden und Wöcherinnen*, Inaug. Dissert., Bâle, 1889 et *Arch. f. Gynäk.*, 1889, Bd 35, p. 239; — M. BROCARD, *La glycosurie de la grossesse*. Thèse de Paris, 1897; — L. LEDUC, « Les sucres, urinaires des femmes en état gravidopuerpéral », *Bull. méd.*, 23 nov. 1898, p. 1089, et Thèse de Paris, 1899.

lation du glucose et une hyperglycémie alimentaire qui atteindrait en moyenne, d'après Bergsma (1912), 1,67 0/00.

Quant à la lactosurie, elle résulte d'une résorption de la sécrétion lactée dans la mamelle (1).

4. — Mécanisme de l'utilisation du glucose.

Le mécanisme de l'utilisation du glucose est encore incertain. On connaît mal, en effet, comme nous l'avons vu, les stades successifs de la dégradation qu'il subit pour aboutir à la formation d'acide carbonique et d'eau, de sorte qu'on ne peut guère apprécier qu'en bloc les conditions qui interviennent dans la série de ce processus.

On n'admet plus, comme on le faisait à la suite des travaux de Cl. Bernard, que le foie joue le rôle principal dans cette utilisation, et l'on a réclaté successivement pour un grand nombre d'organes une part dans ce phénomène biologique.

La découverte de l'insuline a bien montré que la sécrétion interne du pancréas intervient d'une manière fondamentale, comme l'avaient établi déjà maintes expériences physiologiques.

I. — RÔLE DU PANCRÉAS.

a. — Le diabète pancréatique expérimental.

Le rôle du pancréas dans le diabète a été signalé par A. Bouchardat en 1846. Déjà Cawley, en 1788 (2), avait trouvé des lésions pancréatiques à l'autopsie d'un diabétique. Puis Lancereaux, en 1877 (3), constata que l'atrophie du pancréas provoque le diabète. La démonstration fut complétée en 1889 par les expériences de Minkowski et von Mering (4) qui ont reproduit un diabète aigu par l'extirpation totale du pancréas.

Depuis, la question du diabète pancréatique a fait l'objet d'un très grand nombre de recherches qui l'ont considérablement étendue.

1. F. HOFMEISTER, « Ueber Laktosurie », *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1877, Bd 1, p. 101; — P. KALTENBACH « Laktosurie der Wöcherinnen », *Ibid.*, 1878, Bd 2, p. 360; — F.-A. LEMAIRE, « Ueber das Vorkommen von Milchzucker im Harn bei Wöcherinnen », *Ibid.*, 1896, Bd 21, p. 442; — PAVY, « Note on lactosuria », *Lancet*, 17 avril 1897; — KLEINWACHTER, *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.*, 1898, Bd 38; — COMMANDEUR et PORCHER, *Arch. gén. de méd.*, 1904, vol. 2, p. 224.

2. CAWLEY, *London med. Journ.*, 1788, p. 286.

3. LANCERAUX, *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1877; — LAPIERRE, *Sur le diabète maigre dans ses rapports avec les maladies du pancréas*, Thèse de Paris, 1879.

4. J. VON MERING et O. MINKOWSKI, « Diabète mellitus nach Pankreasextirpation », *Centralbl. f. klin. Med.*, 1889, Bd 10, p. 393; *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak.*, 1890, Bd 26, p. 371.

On peut réaliser le DIABÈTE PANCRÉATIQUE de deux façons, selon qu'on supprime complètement ou incomplètement l'organe ou ses fonctions.

La suppression complète peut être obtenue d'abord par une ablation totale en une fois. R. Lépine avait tenté de produire une suppression fonctionnelle en liant l'artère pancréatico-duodénale, mais il avait déterminé la nécrose duodénale, mortelle en quarante heures. On peut atténuer le danger de l'extirpation complète en un seul temps, si l'on fait des résections partielles et successives. Minkowski, Hédon, chez le chien, ont obtenu de cette manière des survies de quinze à vingt jours.

La suppression incomplète est produite d'abord par des résections partielles, à la façon de Sandmayer (1), qui permettent d'observer un diabète de plusieurs mois. Thiroloix (2) et Jacob ont vu des chiens opérés ainsi survivre trois à quatre mois.

Allen a montré que l'ablation des $\frac{8}{10}$ de l'organe est sans effet et que, pour obtenir un diabète léger, il faut enlever entre 8 et 9 dixièmes de sa substance.

En général, on fait aujourd'hui des résections totales (extirpation par section ou par arrachement), en laissant sous la peau un petit greffon de tissu pancréatique, suffisant pour maintenir la fonction; puis, quand l'animal est rétabli de l'opération, l'on complète l'extirpation en enlevant ce greffon. Mieux encore, au lieu de laisser un greffon, l'on fait à l'animal des injections d'insuline pendant les premiers jours qui suivent l'opération.

On peut aussi injecter dans les conduits pancréatiques des substances modificatrices qui provoquent l'atrophie de l'organe: on observe alors de l'hyperglycémie et une glycosurie prolongée, mais surtout alimentaire. Dans le même ordre d'idées, Charrin et Carnot ont produit, en injectant des microbes dans les conduits pancréatiques, des infections canaliculaires de l'organe, suivies de glycosurie.

De quelque manière qu'il ait été produit, le diabète pancréatique expérimental peut être empêché par la greffe sous-cutanée d'un fragment glandulaire, comme l'ont montré Minkowski, Thiroloix, Hédon, Gley.

Le diabète pancréatique expérimental s'accompagne d'une glycosurie qui est variable suivant l'alimentation et d'une acétonémie avec élimination d'acide β -oxybutyrique en plus grande quantité que les corps cétoniques (3).

1. W. SANDMEYER, « Die Folgen der partiellen Pankreasextirpation beim Hunde », *Zeitschr. f. Biol.*, 1895, Bd 31, p. 48.

2. THIROLOIX, *Le diabète pancréatique*, Thèse de Paris, 1893.

3. H. BERRY et F. RATHERY, « L'excrétion des corps cétoniques et de l'acide β -oxybutyrique chez les chiens dépancréatés », *C. R. de la Soc. de biol.*, 19 juill. 1924, t. 91, p. 534.

Dans le sang l'on constate l'**hyperglycémie** et la lipémie.

L'hyperglycémie observée déjà par Minkowski et von Mering atteint son maximum de vingt-cinq à trente heures après l'opération. Il est rare qu'elle dépasse le taux de 4 0/00. R. Lépine et Boulud (1) ont observé la maltosémie quelquefois et l'augmentation du sucre virtuel.

La diminution du pouvoir glycolytique du sang avait été indiquée par R. Lépine et par Edelmänn.

L'hyperglycémie du diabète pancréatique expérimental est modifiée par certaines conditions. Elle augmente par l'alimentation hydrocarbonée. D'après Allen, elle disparaît par un régime pauvre en hydrocarbonés et le glycosé l'augmente plus que les féculents ; les protéiques et les graisses sont mieux supportés.

Les influences nerveuses s'exercent sur cette hyperglycémie. La piqure du bulbe l'augmente, comme l'a constaté Hédon (1894) (2), et la section des nerfs du foie ne change rien à ce résultat, d'après Kaufmann (1895). De même, l'excitation du bout central du sciatique, selon Lépine, l'augmente. La section préalable de la moelle cervicale inférieure, dans les recherches de Chauveau et Kaufmann (1892), empêche l'hyperglycémie, mais seulement, d'après Hédon (1910), d'une façon temporaire. La section des nerfs splanchniques, selon Kaufmann (1895), n'empêche pas le diabète pancréatique.

Gaglio (3) avait trouvé que le diabète pancréatique ne survient pas après ligature du canal thoracique : mais des résultats contraires ont été obtenus par Lépine (1891) et par Biedl (1898).

La transfusion de sang normal diminue l'hyperglycémie et augmente la glycolyse capillaire, comme le fait voir la comparaison du sang artériel avec le sang veineux (4).

La température, d'après Minkowski et Allard, n'a pas d'effet sur la glycosurie.

La décapsulation serait sans influence. Cependant, selon Frouin, la glycosurie disparaîtrait après l'ablation des surrénales chez le chien dépancréaté.

L'injection d'adrénaline, dans les expériences que j'ai faites avec A. Ribot et Léon Binet, n'a pas augmenté l'hyperglycémie comme elle le fait chez le chien normal.

C'est surtout la sécrétion interne du pancréas qui abaisse l'hyperglycémie du diabète pancréatique. L'injection d'extrait aqueux frais de pancréas en amène la diminution, suivant les recherches de Isr. S. Klei-

1. LÉPINE et BOULUD, *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 11 mars 1901.

2. HÉDON, « Effets de la piqure du plancher du 4^e ventricule chez les animaux rendus diabétiques par l'extirpation du pancréas », *C. R. de la Soc. de biol.*, 1894, p. 26; — M. KAUFMANN, « Des effets de l'énervation du foie », *Ibid.*, 1895, p. 265.

3. GAGLIO, *Soc. med. chir. di Bologna*, 30 janv. 1891; — LÉPINE, *Ann. de méd.* 1891; — BIEDL, *Centralbl. f. Physiol.*, 1898, p. 628.

4. CARLSON et GINSBERG, *Americ. Journ. of physiol.*, 1915, vol. 36.

ner, celles que j'ai faites avec A. Ribot et Léon Binet, et les expériences ultérieures de Paulescò. L'insuline, comme nous le verrons plus loin, agit beaucoup plus efficacement encore.

Le *glycogène*, dans le diabète pancréatique expérimental, diminue dans le foie et le muscle, ce qu'on attribue à une surproduction de sucre aux dépens du glycogène, c'est-à-dire à une hyperglycogénie. Ensuite il y a diminution de la glycogénie hépatique, vraisemblablement par insuffisance de mise en réserve. Néanmoins on trouve du glycogène dans le rein, mais cet organe concentre le glycose.

Les *échanges nutritifs*, dans le diabète pancréatique expérimental, ont fait l'objet de nombreuses recherches.

Chez l'animal à jeun, on observe deux phases : d'abord la glycosurie avec diminution du glycogène hépatique, attribuée à une suractivité du foie ; puis une diminution de cette glycosurie.

Chez l'animal alimenté, le glycose ingéré est insuffisamment utilisé ; il augmente la glycosurie, sans que le travail musculaire diminue celle-ci. Le lévulose est mieux utilisé, suivant les expériences de Minkowski (1) et de Hédon, ce qui est conforme à ce qu'on voit aussi dans le diabète de l'homme. Weintraud et Laves (1894) (2), chez un chien dépancréaté pourvu d'une greffe sous-cutanée, ont comparé l'utilisation du lévulose avant et après l'extirpation de la greffe et ils ont vu que ce sucre augmente le quotient respiratoire avant comme après cette extirpation qui déclenche le diabète.

L'ingestion d'acides aminés augmente la glycosurie, d'après Minkowski, Embden et Salomon.

De nombreuses expériences ont été faites sur les *échanges gazeux* dans le diabète pancréatique expérimental.

Par la méthode du confinement, Lafon (1906) (3), chez l'animal au jeûne, a trouvé que les échanges gazeux ne sont pas modifiés, que le quotient respiratoire est peu supérieur à celui des graisses, comme il arrive en général dans le jeûne, et que l'alimentation azotée augmente l'oxygène consommé proportionnellement à la ration.

Par contre, il ressort des recherches de Falta, Grote et Stehelin et de celles de Mohr (1907) qu'il y a augmentation des échanges gazeux, de la consommation d'oxygène et de la dépense d'énergie : celle-ci, qui peut s'élever de 33 à 44 0/0, est en rapport avec l'énorme augmentation de la désintégration protéique, qui va de 300 à 500 0/0, et à la désintégration des graisses.

D'après Porges et Salomon (1907), la dépancréatation ne troublerait pas la combustion du sucre et l'extirpation simultanée du foie augmenterait le *quotient respiratoire*. Rolly suppose qu'il pourrait se

1. MINKOWSKI, *Arch. f. exper. Pathol.*, Bd 31.

2. WEINTRAUD et LAVES, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1894, Bd 29, p. 629.

3. LAFON, *Recherches expérimentales sur le diabète*, 1906.

produire une accumulation d'acides, car l'extirpation du foie diminue l'alcalinité du sang, et que ces acides accroîtraient l'exhalation carbonique.

Chez des animaux curarisés, Verzar et Fejér (1913) ont vu que, pendant quatre jours après la pancréatectomie, l'injection de glycose augmente le quotient respiratoire, ce qu'ils attribuent à un reste de sécrétion interne du pancréas ; puis rapidement la glycosurie atteint son maximum. Mais il est possible que le curare empêche la combustion.

Mohr, en soumettant des animaux au travail à la roue, a constaté l'augmentation de l'oxygène consommé, de l'acide carbonique exhalé, et du quotient respiratoire. Mais, d'après Seo, si l'extirpation est complète, la glycosurie ne diminue pas.

L. Hédon (1921), sur des animaux dépancréatés en deux temps, a étudié l'intensité des échanges, le quotient respiratoire et la dépense d'énergie.

Il a trouvé que l'intensité des échanges diminue d'une manière absolue, la consommation d'oxygène et l'exhalation d'acide carbonique décroissant en proportion de la dénutrition ; mais le rapport au kilogramme du poids du corps demeurerait fixe, sauf à la période ultime. Dans les conditions de la dépense du fond (métabolisme basal), l'intensité des échanges est accrue, mais ce fait est indépendant du diabète. L'accroissement du métabolisme basal, qui atteint 30 0/0, résulte de la désintégration des protéiques.

Le quotient respiratoire, chez l'animal à jeun, si l'on défalque l'oxygène et l'acide carbonique revenant aux protéiques (d'après l'excrétion azotée), est celui des graisses ; mais chez l'animal en digestion, il semble qu'une petite partie du sucre soit brûlée, comme si l'animal conservait la faculté de brûler un peu de glycose sans pouvoir le mettre en réserve. Enfin, à la période terminale, alors que diminuent l'hyperglycémie et la glycosurie, le quotient respiratoire monte progressivement, l'oxygène consommé diminuant plus que l'acide carbonique exhalé. V. Hédon attribue ce résultat à la diminution du sucre formé aux dépens des albumines et à l'acidose qui peut-être augmente l'exhalation carbonique des carbonates.

En ce qui concerne la dépense d'énergie, V. Hédon a trouvé que la production de chaleur est augmentée dans le diabète pancréatique.

Ce surcroît de chaleur est utilisable par l'animal pour se défendre contre le froid. Tandis que la dépense minima par kilo et par heure, chez un chien normal passait de 2 cal. à 26° à 2 cal., 5 à 23°, elle restait chez un chien diabétique, à 3 cal. à 26° et à 19°. Mais l'insuline supprime ce surcroît de chaleur utilisable et un chien diabétique soumis à l'insuline dépensait 2 cal. 2 à 26° et 2 cal. 9 à 18° (1).

1. L. HÉDON, « La dépense d'énergie du chien diabétique en fonction de la température extérieure », *C. R. de la Soc. de biol.*, 25 juill. 1925, t. 93, p. 594.

b. — Mécanisme du diabète pancréatique.

On a discuté le mécanisme du diabète pancréatique.

Une *théorie nerveuse*, proposée par Lancereaux, Thiroloix, Pflüger, rattachait les troubles à la lésion des éléments nerveux du pancréas et des plexus solaires. On invoquait le fait que l'extirpation du seul duodénum chez la grenouille produisait de la glycosurie. Nous avons vu que la section préalable de la moëlle cervicale inférieure empêche la dépancréatation de provoquer la glycosurie, mais qu'elle n'agit que temporairement. Or, lorsqu'elle est faite après la dépancréatation, elle ne supprime pas la glycosurie.

La théorie nerveuse est abandonnée ; mais, suivant Hédon, il se peut que la régulation du glycose dépende à la fois d'une action humorale et d'une action réflexe. Il paraît même très probable aujourd'hui que la production de l'insuline soit influencée par le système nerveux.

La *théorie pancréatique* généralement admise fait intervenir dans l'utilisation du glycose la sécrétion interne du pancréas et, dans le diabète pancréatique, la suppression de cette sécrétion.

Elle se fonde sur des faits qui ne sont point contestés. Après la pancréatectomie, le diabète est empêché par une greffe pancréatique et, comme l'a vu Paulesco (1921), l'injection d'extrait frais de pancréas diminue la glycosurie et l'acétonurie. De même cette injection, comme nous l'avons signalé plus haut, diminue l'hyperglycémie.

C'est R. Lépine qui, en 1889 (1), attribua un rôle à cette sécrétion interne, parce qu'il avait constaté la glycolyse dans la pulpe du pancréas additionnée de glycose. Puis certains auteurs ont localisé cette sécrétion interne dans les cellules des *îlots de Langerhans*. Laguesse (1893) s'est appliqué à montrer le rôle endocrinien de ces îlots et Weichselbaum a décrit des lésions de ces îlots dans le diabète. Cependant les résultats anatomo-pathologiques sont inconstants, quoique Seyfarth (1922) ait trouvé un parallélisme entre les lésions des îlots et la gravité du diabète.

D'autres faits appuient le rôle endocrine des îlots de Langerhans. Aron (1921) a constaté que chez l'embryon d'homme et de mouton, les îlots précèdent dans leur apparition le glycogène hépatique, tandis que, chez l'embryon de porc dont les îlots ne se forment qu'après la naissance, il n'y a pas de glycogénèse intra-utérine.

En pratiquant chez le lapin la ligature et la résection du canal pancréatique, Szobolew a vu que le diabète ne survenait pas, alors que les îlots persistaient, comme l'avait noté Schulze (1901), et même s'accroissaient selon Laguesse.

1. R. LÉPINE, « Nouvelle théorie du diabète », *Lyon médic* 29 déc. 1889, p. 620 ; *Rev. scientif.*, 28 févr. 1891, p. 273 ; *Rev. de méd.*, 1892, p. 481.

On a constaté encore, dans diverses circonstances qui déterminent la glycosurie et l'insuffisance glycolytique, des lésions du pancréas. Allen, chez le chien partiellement dépancréaté, a trouvé dans le fragment restant une vacuolisation des cellules.

La sécrétion interne du pancréas passe vraisemblablement dans le sang des capillaires. Kumagai et Osato (1) pensaient qu'elle était résorbée par les lymphatiques et qu'elle se trouvait concentrée dans la lymphe du canal thoracique après une injection de pilocarpine qui, comme je l'ai vu avec A. Clerc, augmente l'amylase du sang : or, il n'en était pas ainsi chez le chien dépancréaté. Cette hypothèse sur ce mode de résorption paraît douteux et les expériences de ligature du canal thoracique faites par Lépine et Biedl (2) ne lui sont pas favorables.

Qu'il y ait dans le sang normal quelque chose qui permette l'utilisation du glycose et qui manque lorsque le sang ne reçoit plus rien du pancréas, c'est ce dont on ne peut douter depuis un certain nombre d'années déjà.

Les expériences de parabiose (3) en ont donné une démonstration très élégante. Forschbach soude deux chiens en griffe siamoise par les parois abdominales, puis il enlève le pancréas d'un seul animal : ni chez l'un ni chez l'autre le diabète ne survient.

Carlson et Drennan (1911), puis Lafon (1913) enlèvent le pancréas à une chienne pleine à la fin de sa portée : le diabète ne se produit pas jusqu'à ce que la mise bas ou l'opération césarienne ait supprimé le fœtus dont le pancréas protégeait la mère, par une sorte de parabiose naturelle.

Plus simples, de nombreuses expériences de perfusion ont mis aussi en évidence cette action d'un principe pancréatique circulant dans le sang.

Déjà Lépine, en 1891, avait irrigué les membres postérieurs d'un chien avec du sang normal et du sang d'animal dépancréaté : il avait trouvé que ce dernier sang perdait moins de sucre et que, par conséquent, l'utilisation du glycose était moindre.

Plusieurs physiologistes ont opéré avec le cœur : d'une façon générale, ces expériences sont délicates ; il importe d'éviter l'action glycolytique des bactéries ; de plus, chez le chien, le myocarde contient du glycogène dont l'utilisation peut intervenir dans le résultat.

1. KUMAGAI et OSATO, *C. R. de la Soc. de biol.*, 3 mai 1919, t. 82, p. 425.

2. LÉPINE, *Le diabète sucré* ; — BIEDL, *Centralbl. f. Physiol.*, 1898, p. 624.

3. FORSCHBACH, « Parabiose und Pankreas diabetes », *Deutsche med. Wochenschr.*, 1908 ; — CARLSON et DRENNAN, « The control of pancreatic diabetes in pregnancy by the passage of the internal secretion of the pancreas of the fetus to the blood of the mother », *Americ. Journ. of physiol.*, 1911, vol. 28 ; — G. LAFON, « Sur le passage de la sécrétion interne du pancréas du fœtus à la mère », *C. R. de la Soc. de biol.*, 18 oct. 1913, t. 75, p. 266 ; — PITIMADA, *Folia medica*, 1923, p. 9. — Ces résultats ont été contredits par ALLEN (*Journ. of metabolic res.*, 1922).

Knowlton et Starling (1912) ⁽¹⁾, en faisant circuler dans le cœur des solutions de glycose, avaient trouvé que, chez le chien dépancréaté, ce sucre n'est pas consommé, mais qu'il y a combustion si l'on ajoute de l'extrait pancréatique ou si l'on fait passer du sang d'animal normal. Réciproquement, en opérant avec le cœur d'un chien normal et en y faisant passer du sang de chien dépancréaté, il n'y avait pas de consommation du glycose.

Cruikshank et Paterson (1913) ⁽²⁾ ont noté dans leurs expériences que le cœur du chien normal brûle par kilogramme de myocarde 1^{mg}r,87 de glycose et le cœur du chien dépancréaté seulement 0^{mg}r,90.

Sternberg et Lovatt Evans (1914) ont mesuré le quotient respiratoire du cœur chez le chien normal et le chien diabétique, et l'ont évalué à 0,85 chez le premier et seulement 0,71 chez le second. Ils ont, en outre, constaté que l'extrait pancréatique élève ce quotient.

A. Clark (1916) ⁽³⁾ a remarqué que, dans la perfusion du cœur normal, très peu de sucre disparaît pendant les premières heures, puis beaucoup dans les troisième et quatrième ; mais si l'on met le pancréas dans la circulation, si l'on emploie un liquide qui a d'abord irrigué le pancréas, on voit le sucre disparaître tout de suite, et il a bien été réellement consommé, car on ne peut le retrouver, comme l'objectaient Levene et de Meyer, en chauffant avec l'acide chlorhydrique. Toutefois la perfusion à travers le pancréas ne modifie pas le sucre ; aussi Clark admet-il que le pancréas fournit au liquide perfusé quelque chose qui permet seulement au muscle d'utiliser le glycose et que détruit l'ébullition ; il s'agit probablement d'un ferment.

e. — L'insuline.

Depuis longtemps les expérimentateurs ont tenté d'extraire la sécrétion interne du pancréas, l'hormone pancréatique ⁽⁴⁾. En 1905, R. Lépine l'avait essayé par la macération dans l'alcool et la dialyse chloro-

1. KNOWLTON et STARLING, *Journ. of physiol.*, 1912, vol. 65, p. 146 ; « Experiments on the consumption of sugar in the normal and the diabetic heart », *Journ. of physiol.*, 1912, vol. 45, p. 146.

2. CRUIKSHANK et PATTERSON, « The sugar consumption in the surviving normal and diabetic heart », *Journ. of physiol.*, 1913, vol. 67, p. 381.

3. A. CLARK, *Journ. of experim. med.*, 1916, vol. 24, p. 621.

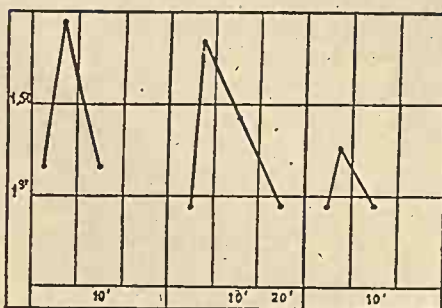
4. ZUELZER, « Ueber Versuche einer spezifischen Fermenttherapie des Diabetes », *Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther.*, 1908, p. 307 ; — VANDEPUT, « Études sur la glycolyse », *Arch. internat. de physiol.*, 1910, vol. 9, p. 292 ; — SCOTT, « On the influence of intravenous injections of an extract of the pancreas on experimental pancreatic diabetes », *Americ. Journ. of physiol.*, 1911-12, vol. 29, p. 306 ; — MURLIN et KRAMER, « The influence of pancreatic and duodenal extracts on the glycosuria and the respiratory metabolism of depancreatized dogs », *Journ. of biolog. Chem.*, 1913, vol. 15, p. 365 ; — Ch. ACHARD et G. DESBOUIS, *Loc. cit.*, *Arch. de méd. expériment.*, mars 1914 ; — Ch. ACHARD, A. RIBOT et LÉON BINET, « Action des extraits d'organes sur l'hyperglycémie provoquée », *C. R. de la Soc. de biol.*,

formique du tissu pancréatique. Zuelzer (1908) traitait par l'alcool le suc de presse de l'organe pour le désalbuminer et, avec ce produit qui ne donnait que faiblement la réaction du biuret, il obtenait chez le

chien dépancréaté un abaissement de la glycosurie; mais l'emploi de cet extrait n'était pas inoffensif. Vandeputt (1910) préparait une macération fraîche, chauffée à 70°; Scott (1911), un extrait alcoolique; Murlin et Kramer (1913) un extrait formé par ébullition dans le liquide de Locke en milieu acide. Avec G. Desbouis (1914), puis avec A. Ribot et Léon Binet (1919), au moyen de la macération fraîche (1), j'ai constaté l'hypoglycémie et annulé l'hyperglycémie expérimentalement provoquée par l'ingestion de glucose, par la pancréatectomie, par l'adrénaline et l'extrait d'hypophyse. C'est

aussi la macération aqueuse qu'ont employée, dans des recherches analogues, Kleiner (1919) et Paulesco (1921). Cammidge, Forsyth et Howard (1921) ont utilisé le liquide de Locke pour préparer cette macération.

Tous ces extraits, actifs contre l'hyperglycémie et la glycosurie du diabète pancréatique expérimental, avaient le défaut de contenir beaucoup d'autres principes que la sécrétion endocrinienne et de ne pas se prêter à l'emploi thérapeutique chez l'homme. C'est ce qui explique avec quel succès fut accueillie la préparation obtenue à Toronto par



7 gr. de glucose. 7 gr. de glucose + 1 milligramme d'adrénaline. 7 gr. de glucose + 1 milligramme d'adrénaline + extrait frais de pancréas.

FIG. 92. — Hyperglycémie provoquée chez le chien. Influence de l'extrait pancréatique (ACHARD, RIBOT et L. BINET).

On voit qu'avec 7 grammes de glucose, l'hyperglycémie est franche et disparaît en dix minutes; avec la même dose de glucose et 1 milligramme d'adrénaline, elle dure vingt minutes; avec glucose, adrénaline et extrait pancréatique, non seulement elle disparaît en dix minutes, mais elle est à peine marquée.

5 juill. 1919, t. 82, p. 788; — I.-S. KLEINER, « The action of intravenous injections of pancreas emulsions in experimental diabetes », *Journ. of biolog. Chem.*, nov. 1919, vol. 40, p. 153; « Effect of intravenous injection of pancreas emulsion upon the hyperglycemia due to depancreatization », *Ibid.*, 1920, vol. 41, p. 18; — N.-C. PAULESCO, « Recherches sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang chez un animal (chien) diabétique », *Arch. internat. de physiol.*, 1921, t. 17, p. 85; — CAMMIDGE, FORSYTH et HOWARD, « A study of some factors controlling the normal sugar content of blood », *Brit. med. Journ.*, 15 oct. 1921, p. 586.

1. Celle-ci était préparée au moment même de son emploi, en broyant au mortier, dans l'eau salée physiologique, le pancréas d'un chien qu'on venait de sacrifier, puis en centrifugeant rapidement et en diluant le liquide surnageant dans de l'eau salée pour l'injecter aussitôt.

Macleod, Banting et Best (1), en traitant le tissu pancréatique par l'alcool acide. Ce produit, en grande partie débarrassé de la trypsine qui nuit à son activité, reçut le nom d'*insuline*, proposée déjà par Schafer pour désigner l'hormone pancréatique:

Après la publication des travaux des expérimentateurs canadiens, quelques autres firent connaître des tentatives inédites. Gley (2) avait, en 1905, dans un pli cacheté, relaté des recherches faites avec un extrait de pancréas atrophie par ligature du conduit de Wirsung et dont les éléments exocrines avaient disparu, les îlots endocrines subsistant (3). Laguesse avait utilisé le pancréas de fœtus contenant seulement du tissu insulaire dépourvu de trypsine, comme l'a reconnu Ibrahim (4). J'avais, avec Ch. Gardin (5), constaté chez l'homme quelques résultats favorables avec une décoction légèrement acide de pancréas du porc.

1. — ORIGINE. — L'insuline provient des îlots de Langerhans. C'est un fait que Laguesse (6) s'est appliqué à mettre en lumière dans une série de recherches embryologiques et histologiques. Chez les ophidiens, les amas endocrines sont séparés du reste du pancréas dans sa partie juxtasplénique. Chez les poissons téléostéens, les îlots forment des masses distinctes du tissu acineux ordinaire, comme l'a reconnu Laguesse. Diamare et Kuliabko ont pu isoler les îlots chez la baudroie (*Lophius piscatorius*) et chez *Scorpena scropha*. Déjà Rennie et Fraser (1907) (7) avaient tenté sans résultat l'emploi d'un extrait de ces îlots dans un cas de diabète; mais Macleod (8) a bien établi que l'insuline se trouve seulement dans les îlots.

Le pancréas, d'ailleurs, n'est pas le seul lieu où se trouve de l'insuline.

1. BANTING et BEST, « Internal secretion of pancreas », *Journ. of Laborat. and Clin. med.*, févr. 1922; « Pancreatic extracts », *Ibid.*, mai 1922; — BANTING, BEST, COLLIP, CAMPBELL et FLETCHER, « Pancreatic extracts in treatment of diabetes mellitus », *Canad. medic. Assoc. Journ.*, mars 1922; — BANTING, BEST, COLLIP, MACLEOD et NOBLE, « The effect of pancreatic extract insulin on normal rabbits », *Americ. Journ. of physiol.*, 1^{er} sept. 1922, vol. 62, p. 163; « The effect of insulin on experimental hyperglycemia in rabbits », *Ibid.*, nov. 1922, p. 559; — MACLEOD, « Insulin and diabetes », *Brit. med. Journ.*, 4 nov. 1922, p. 833.

2. E. GLEY, « Action des extraits de pancréas sclérosé sur des chiens diabétiques (par extirpation du pancréas) », *C. R. de la Soc. de biol.*, 23 déc. 1922, p. 1322.

3. De cette constatation l'on peut rapprocher un fait observé par J. Rouillard: deux ou trois jours après la ligature du canal de Wirsung chez le chien, le glycose est mieux utilisé qu'avant l'opération.

4. IBRAHIM, *Biolog. Zeitschr.*, 1909.

5. ACHIARD, *Bull. de l'Acad. de méd.*, 16 janv. 1923, p. 77; — Ch. GARDIN, *Contribution à la recherche d'une sécrétion interne du pancréas qui serait régulatrice de la combustion du sucre et aurait une action antidiabétique*, Thèse de Paris, 1923.

6. Voir la revue générale de E. LAGUESSE, « Îlots endocrines du pancréas: insuline et diabète », *Rev. franç. d'endocrinol.*, 1923, t. 1, p. 281.

7. RENNIE et FRASER, « The islets of Langerhans in relation to diabetes », *Biochem. Journ.*, 1907.

8. MACLEOD, « The source of insulin », *Journ. of metabolic research*, août 1922, vol. 2, p. 149.

Best et Scott (1) en ont constaté dans le sang ; on en a décelé aussi dans beaucoup d'organes : muscles, foie, rate, thymus, corps thyroïde, glande sous-maxillaire. D'après Delezenne, Hallion et M^{lle} Ledebt, c'est surtout dans le foie qu'on en trouve et peut-être y vient-elle du pancréas. Les tissus tuberculeux en formeraient, d'après Landberg. On pense qu'elle peut se produire en général dans les tissus qui utilisent le glycose. Collip a décelé dans les végétaux des substances analogues qu'il appelle glycoquinines.

Rappelons que R. Lépine ne considérait pas comme exclusif le rôle de la sécrétion interne du pancréas : il l'estimait plus active que d'autres produits de tissus, mais il admettait que les tissus engendrent un ferment glycolytique, une cytase détruite un peu au-dessous de + 50°C., ainsi qu'une substance thermostable, reconnue par de Meyer, et activant la cytase glycolytique.

2. — EXTRACTION. — La préparation de l'insuline varie quelque peu. Collip l'obtient par des précipitations fractionnées au moyen de l'alcool, la précipitation étant complète dans l'alcool à 92°. Doisy, Somogyi et Shaffer la précipitent par le sulfate d'ammoniaque et Dudley par l'acide picrique. Moloney et Findlay (2) la font adsorber par l'acide benzoïque.

La plupart des préparations pharmaceutiques d'insuline sont aujourd'hui obtenues par la précipitation alcoolique.

3. — EFFETS. — Les expériences faites avec l'insuline ont confirmé, en les reproduisant d'une façon plus simple et plus démonstrative, les phénomènes physiologiques attribués à la sécrétion interne du pancréas.

Le plus frappant est l'*hypoglycémie*. Chez l'animal sain, l'insuline provoque une chute de la glycémie ; puis la diminution du sucre sanguin se ralentit et l'ascension se fait ensuite lentement vers la normale.

Avec des doses élevées, qui abaissent le glycose sanguin aux environs de 0^{gr},45 0/00 chez le lapin, on observe des convulsions qui peuvent être suivies de mort. Mais il suffit d'injecter aussitôt du glycose ou de l'adrénaline, dont nous avons montré l'antagonisme avec la sécrétion pancréatique (3), et par conséquent de relever un peu la glycémie, pour conjurer les accidents. Il est remarquable de constater que d'autres sucres, non seulement inassimilables, mais assimilables, le lévulose, le galactose et même le maltose, ne produisent qu'un effet léger ou même nul, ce que montre bien, comme le signale Macleod, la spécificité d'action de l'insuline, et ce qui est, d'ailleurs, d'accord avec la spé-

1. C.-H. BEST et D.-A. SCOTT, « Insulin in tissues other than pancreas », *Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 4 août 1923, p. 382 ; — J.-B. COLLIP, « Glucokinine », *Journ. of biolog. Chem.*, 1923, vol. 56, p. 513 et vol. 57, p. 65.

2. P.-J. MOLONEY et O.-M. FINDLAY, « Concentration of insulin by adsorption on benzoic acid », *Journ. of biolog. Chem.*, 1923, vol. 57, p. 359.

3. Ch. ACHARD, A. RIBOT et LÉON BINET, *loc. cit.*, Soc. de biol., 1921 ; « Recherches sur l'hyperglycémie adrénalinique », *Rev. de méd.*, 1921 ; « Researches on adrenalin diabetes », *Lancet*, 10 juill. 1921, p. 139.

cificité de l'insuffisance glycolytique à l'égard des différents sucres.

On s'est demandé si c'est bien l'hypoglycémie qui est la cause intime des accidents convulsifs. Collip les attribuait à l'acétonémie qui, pour Chabanier, s'expliquerait parce qu'il n'y aurait plus assez de sucre brûlé. Mais en réalité, selon Delezenne, Hallion et M^{lle} Lebedt, les convulsions se produisent sans qu'il y ait d'acétonémie.

L'hypoglycémie provoquée par l'insuline serait favorisée par l'ergotoxine. Au contraire, l'éther, l'atropine (1), le chlorure de potassium (Magenta et Biasotti), les protéines étrangères (Selcik) exerceraient sur elle une action empêchante.

Tandis que se produit l'hypoglycémie, survient l'hypothermie, et celle-ci disparaît aussi quand on enraye les accidents par l'injection de glycose et d'adrénaline; mais la température remonte plus lentement à la normale que la glycémie. Ce refroidissement est attribué à l'épuisement des réserves glycogéniques par Rosenthal, Licht et Freund, qui ont aussi constaté l'effet antipyrétique de l'insuline dans la fièvre expérimentale provoquée par une infection, par l'adrénaline, par la β -tétra-hydro-naphtylamine, ou par la piqûre du quatrième ventricule (2).

Fisher a reconnu que l'insuline s'élimine par l'urine (3).

L'insuline, injectée d'une façon répétée au chien dépancraté, permet une longue survie; mais il est nécessaire de donner à l'animal une alimentation hydrocarbonée qu'il peut alors utiliser (4). La cessation brusque de l'insuline provoque chez cet animal de graves accidents d'acidose et de coma, curables par les injections intra-veineuses de bicarbonate de soude et par la reprise de l'insuline (5).

La manière dont agit l'insuline dans l'utilisation du glycose n'est pas encore bien élucidée.

L'insuline ne paraît pas agir dans le sang. Pour Lépine, la glycolyse avait lieu dans les tissus et la sécrétion interne du pancréas la favorisait. Cohnheim admettait (1904) que, isolément, le tissu musculaire et le tissu pancréatique sont inactifs sur la glycolyse, mais que le mélange

1. MAURIAC et AUBERTIN, « De l'influence du chloroforme, de l'éther et de la chloralose sur l'action de l'insuline », Soc. de biol. de Bordeaux, 3 juin 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 91, p. 36; « De l'influence de l'atropine sur l'action de l'insuline », *Ibid.*, p. 38.

2. MATTON, « Influence de l'insuline sur les échanges respiratoires et la température du lapin », Soc. belge de biol., 26 janv. 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 90, p. 361; — A.-K. NOYONS, J. BOUCKAERT et A. SIERENS, « Influence de l'insuline sur la déperdition calorifique chez le lapin », *Ibid.*, p. 365; — F. ROSENTHAL, H. LICHT et H. FREUND, *Arch. f. experim. Pathol. und Pharmacol.*, juill. 1924, Bd 103.

3. FISHER, *Journ. of the Americ. medic. Assoc.*, 15 sept. 1923.

4. E. HÉDON, « La survie du chien totalement dépancraté, traité par l'insuline », *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 avril 1924, t. 90, p. 920; — H. PÉNEAU et H. SIMONNET, « Présentation d'une chienne dépancratée depuis 13 mois », Soc. de pathol. comp., 10 mars 1925, *Rev. de pathol. comp.*, 5 avril 1925, p. 58.

5. E. HÉDON, « L'acidose et le coma diabétique chez le chien dépancraté », *C. R. de la Soc. de biol.*, 13 juin 1925, t. 93, p. 89.

des deux l'active, comme fait l'action conjuguée d'une sensibilisatrice et d'un complément. Selon lui, la substance active du pancréas résiste à + 115° et peut être extraite par l'alcool. Contredits par Claus et Emden, ces résultats ont été de nouveau maintenus par Cohnheim en 1906 et confirmés par de Witt (1906) et Hall (1907).

D'après Levene et Meyer (1911), il n'en agirait pas d'une disparition du sucre, car le sucre pourrait être retrouvé en faisant bouillir le tissu pendant une heure avec l'acide chlorhydrique ; ce sucre ne serait donc pas brûlé, mais mis en réserve.

Dans le sang défibriné, additionné d'insuline et même de tissu musculaire, Eadie, Macleod et Noble n'ont pas constaté de glycolyse. J. de Cloedt et J. van Canney (¹) n'ont pas trouvé non plus que l'insuline modifiât la respiration des tissus isolés.

Certains auteurs ont pensé que le pancréas normal détruit une substance toxique et que la suppression de cet organe a pour effet l'accumulation de cette substance. C'est une action de ce genre qu'invoquaient Minkowski et von Mering : constatant que la transfusion du sang de chien dépancréaté ne produisait pas de glycosurie chez des chiens sains et n'augmentait pas non plus la glycosurie chez d'autres chiens diabétiques, ils avaient conclu que le sang, après pancréatectomie, ne contenait pas une substance diabétogène.

La sécrétion interne du pancréas agirait sur la formation du glycogène en l'augmentant d'après de Meyer : elle permettrait la transformation du sucre à fonction aldéhydique en sucre à fonction cétonique, intermédiaire dans la polymérisation du glucose en glycogène.

Chez le chien diabétique à l'état d'inanition, E. Hédon (²) a vu l'insuline former en six heures du glycogène, sur le propre fonds de l'animal.

L'insuline agirait sur le ferment diastasique qui transforme le glycogène en glucose, d'après Montuori, P. Albertoni et L. Dertil. Avec l'insuline les auteurs canadiens ont observé que chez l'animal dépancréaté nourri de sucre, le glycogène augmente plus dans le foie que chez les témoins non traités par l'insuline. Noble, chez le lapin, a vu que la destruction du glycogène produite par l'adrénaline est empêchée si l'on donne l'insuline.

Les expériences de perfusion dans le cœur avec un sérum glycosé à 20/00 et additionné d'insuline, ont montré à Hepburn et Latchford (³)

1. J. DE CLOEDT et J. VAN CANNEYT, « Influence de l'insuline sur la respiration des tissus isolés », Soc. belge de biol., 31 mai 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 91, p. 92.

2. E. HÉDON, « Action de l'insuline sur le dépôt de glycogène dans le foie chez le chien totalement dépancréaté, en état d'inanition », *C. R. de la Soc. de biol.*, 25 juill. 1925, t. 93, p. 596.

3. J. HEPBURN et J.-K. LATCHFORD, « Effect of insulin (pancreatic extract) on the sugar consumption of the isolated surviving rabbit heart », *Amer. Journ. of physiol.*, 1922, vol. 62, p. 177.

une augmentation de la consommation du glycose, qui atteint 3^{mgr},06 de glycose par gramme de cœur et par minute, au lieu de 0^{mgr},87 sans insuline.

Sous l'influence de l'insuline, la différence que la perte de glycose produit normalement entre la glycémie dans les artères et dans les veines, et qui disparaît après extirpation du pancréas, se rétablit : Nitzescu et Cadariu (1) trouvent entre le sang de l'artère rénale et celui de la veine rénale une différence normale de 0,120 0/00 ; chez le chien dépancréaté, la différence est nulle. Pour le membre inférieur, la différence normale est de 0^{gr},104 ; après extirpation du pancréas, elle tombe à 0^{gr},005, mais l'insuline la relève à 0^{gr},145.

Néanmoins Noble et MacLeod n'ont pas noté de différence dans le taux du glycogène hépatique chez la tortue, avec ou sans insuline. Dudley et Marrian, injectant l'insuline à dose convulsive, trouvent une diminution du glycogène, et Mac Cornick et O'Brien concluent que l'insuline empêche les hydrates de carbone de régénérer le glycogène.

On ne sait pas davantage avec certitude si l'insuline accroît la combustion du glycose. On pense généralement que l'insuline élève le quotient respiratoire après l'ingestion de sucre chez l'animal privé de pancréas, ce qui ne se produit pas sans insuline. Pourtant Dixon, Eadie et Pember n'ont pas trouvé d'élévation du quotient. Dudley, Laidlaw, Trevan et Boock (2) ont noté le ralentissement des échanges respiratoires quand commence l'hypoglycémie insulinique et le même fait a été signalé par Kellaway et Hughes (3) chez l'homme après le repas et sous l'action de l'insuline.

Lundsgaard et Holboell (4) pensent que le glycose, avant d'être utilisé, subit d'abord une modification (néo-glycose), appréciable par son pouvoir rotatoire qui diffère de celui du glycose α - β . C'est l'insuline qui provoque cette modification, même *in vitro*, mais dans ce dernier cas en présence de tissu musculaire frais. Cette transformation fait défaut dans le diabète grave. Ce néo-glycose se trouve aussi dans les sérosités.

Le dérivé glycosique qui forme l'aliment du muscle est, d'après

1. I.-I. NITZESCU et I. CADARIU, « La glycolyse *in vivo* chez le chien normal et chez le chien dépancréaté. Action de l'insuline », Soc. roum. de biol., 20 déc. 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 92, p. 298.

2. H.-W. DUDLEY, P.-D. LAIDLAW, J.-W. TREVAN et E.-M. BOOCK, « The effect of insulin on the respiratory exchange », Proc. of the Physiol. Soc., 17 mars 1923. *Journ. of physiol.*, 1923, vol. 47, p. 57.

3. C.-H. KELLAWAY et T.-A. HUGHES, « Observation on the influence of insulin on normal metabolism », *Brit. med. Journ.*, 25 avril 1923, p. 710.

4. Chr. LUNDSGAARD et Svend Aage HOLBOELL, « Recherches sur la forme du glucose sanguin chez les diabétiques, avant et après injection d'insuline. Études sur les échanges hydrocarbonés », Soc. danoise de biol., janv. 1925, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 92, p. 395 ; « Recherches sur la forme du glucose contenu dans divers liquides de l'organisme humain. Études sur les échanges en hydrocarbonés », *Ibid.*, p. 398.

Emlden, le lactacidogène ou acide hexosephosphorique. Or l'insuline, suivant Andova et Wagner, augmente le lactacidogène et diminue, selon Staub, Wigglesworth, Smith et Winter (1), le phosphore sanguin qui est nécessaire pour la formation de cette substance.

Suivant d'autres auteurs, l'insuline bloquerait la formation de glycose endogène (2) aux dépens du glycogène ou même des graisses, Geelmuyden (3) admettant que, sous l'action de l'insuline, le glycogène et le glycose forment des graisses.

Cammidge et Howard (4), observant que les convulsions provoquées par l'insuline surviennent seulement en bout de deux heures, les attribuent à l'épuisement des réserves glycogéniques et précisent que l'insuline exerce une double action : l'arrêt de la glycogénolyse et l'utilisation du glycose par les tissus.

Quant à la destruction du glycose par les tissus sous l'influence de l'insuline, elle est mise en doute par quelques expérimentateurs (Mauriac et Aubertin).

Pendant la phase d'hypoglycémie après l'injection d'insuline, Collazo et Lewicki (5) ont trouvé que le muscle consomme moins de sucre et produit plus d'acide lactique ; puis, à mesure que la glycémie se relève, la consommation s'accroît, dépassant la normale, et l'acide lactique diminue. Ils pensent que la consommation s'arrête quand la glycémie tombe au-dessous d'un certain niveau.

On s'est encore demandé si l'insuline n'agit pas sur les graisses. Chez l'animal privé de pancréas, on observe, en même temps que l'acétonémie, la lipémie et la surcharge de graisse dans le foie, ce qui ne se constate pas en donnant l'insuline. Néanmoins, selon Dudley et Marrian, Dixon et Pember, Allen, la formation de graisse ne peut rendre compte de l'hypoglycémie.

On voit que le mode d'action de l'insuline dans l'utilisation du glycose est encore bien obscur.

Ambard, Schmid et Arnovlyevitch (6) estiment que l'augmentation de l'exhalation carbonique sous l'influence de l'insuline est bien due à une combustion plus forte de glycose, mais qu'elle est passagère parce que rapidement la glycémie s'abaisse ; en maintenant à peu près constante la glycémie, on observe une forte augmentation de l'exhalation carbonique.

1. V.-B. WIGGLESWORTH, C.-E. WOODROW, W. SMITH et L.-B. WINTER, « On the effect of insulin in blood phosphate », *Journ. of physiol.*, 1923, vol. 57, p. 447.

2. CORI et GOLTZ, *Journ. of pharmacol. and experim. therap.*, déc. 1924, p. 355.

3. GEELMUYDEN, *Norsk. Magaz. for Laegevidensk.*, avril 1924.

4. CAMMIDGE et HOWARD, *Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 1^{er} nov. 1924.

5. J.-A. COLLAZO et LEWICKI, *Bioch. Zeitschr.*, 1925, Bd 158, p. 136.

6. L. AMBARD, F. SCHMID et M. ARNOVLYEVITCH, « Applications des lois d'action des diastases à la combustion du glucose chez le sujet sain et chez le diabétique, *Presse médic.*, 3 sept. 1924, p. 721.

II. — RÔLE DU FOIE.

L'insuline exerce une influence sur divers organes dont l'intervention a été invoquée pour expliquer l'utilisation du glucose.

Certains auteurs ont admis que la sécrétion interne du pancréas agit sur le foie. Normalement elle diminuerait la glycogénie, Lépine et Martz (1), en faisant circuler dans un foie séparé de chien du sang normal, ont vu diminuer le glycogène hépatique et par conséquent, se produire l'hyperglycémie ; mais si ce sang avait préalablement traversé le pancréas, cette hyperglycémie était moindre. H. Wago a vu l'injection veineuse de pancréatine diminuer le sucre sanguin et le glycogène hépatique. Cammidge admettait que le ferment amylolytique formé dans le foie était réglé par le pancréas et qu'il atteignait son maximum après l'extirpation du pancréas.

Il ne paraît guère douteux que le foie ne subisse une influence du pancréas, mais cette action ne consiste pas seulement dans la modulation de la glycogénie, et le trouble glyco-régulateur du diabète est certainement plus complexe.

Hédon (1913) (2), injectant au chien diabétique de grandes quantités de sang normal, constata la diminution de la glycosurie. Réunissant le pancréas à la circulation périphérique chez un chien dépancréaté, il ne trouva pas que la diminution fût plus accentuée. Mais en unissant le pancréas à la circulation porte, il vit diminuer la glycémie et disparaître la glycosurie. Aussi conclut-il que l'hormone pancréatique ne devient active qu'après son passage dans le foie.

Dakin et Dudley (1913) ont trouvé un ferment thermostable qui transforme en acide lactique le méthylglyoxal et les acides cétoniques, et qu'ils appellent glyoxalase : ce ferment existe à l'état normal dans le foie, le muscle, le sang, le corps thyroïde, mais non dans le pancréas. Par contre, ce dernier organe renferme une antiglyoxalase, soluble dans l'eau, thermolabile, détruite à + 85°. Or, dans le diabète du chien, il y a moins de glyoxalase dans le sang et le muscle.

Exposant et synthétisant ces recherches, Graham remarque que trois substances paraissent intervenir dans la production du diabète : 1° la substance de Cohnheim, thermostable, alcool-soluble, inhibée par la trypsine, agit pour la mise en réserve du glucose dans le muscle ; 2° la substance de Dakin et Dudley, l'antiglyoxalase, thermostable, hydrosoluble, résistante à la trypsine, empêche la transformation du sucre musculaire en acide lactique ; 3° la substance de Clark, thermolabile, hydrosoluble, agit pour la combustion du glucose par le muscle.

1. MARTZ, Thèse de Lyon, 1897.

2. E. HÉDON, « Sur la sécrétion interne du pancréas et la pathogénèse du diabète pancréatique », *Arch. internat. de physiol.*, 20 mai 1913, vol. 13, pp. 4 et 255.

Dans le diabète, il lui paraît qu'il y a :

1^o Absence de la substance de Cohnheim, de sorte que l'organisme ne peut mettre le sucre en réserve et le laisse circuler plus longtemps qu'à l'état normal ;

2^o Insuffisance de la substance de Clark, de sorte que le sucre n'est pas brûlé et que le quotient respiratoire est abaissé ;

3^o Absence de la substance de Dakin, de sorte que l'hyperglycémie peut persister malgré l'inanition dans le diabète grave.

D'après Mann et Magath (1), l'hypoglycémie produite par l'insuline n'est pas influencée par l'extirpation du foie en plusieurs temps, qui provoque une hypoglycémie et des accidents temporairement curables par l'injection de glycose. Mais l'extirpation du foie empêche l'hyperglycémie de se produire après l'extirpation secondaire du pancréas. La présence du foie serait nécessaire pour que l'hyperglycémie se produise après la pancréatectomie,

Les recherches embryologiques ont apporté une intéressante contribution à l'étude des rapports du pancréas et du foie en ce qui concerne l'utilisation du glycose.

Le foie embryonnaire a d'abord la structure endocrine jusqu'à la fin du deuxième mois chez le fœtus humain. Puis apparaît la glande exocrine, avec ses travées cellulaires limitant une lumière canaliculaire. Cette apparition coïncide, d'après les recherches d'Aron (2), avec celle de la glande exocrine du pancréas et des glandes de l'épithélium intestinal. On est ainsi amené à penser que l'évolution exocrine du foie se fait sous l'influence d'une incitation humorale, venue du pancréas et peut-être de l'intestin, et transmise par la veine porte.

Quant à la fonction glycogénique du foie, elle s'établit au début du quatrième mois. Or, avant cette période, le pancréas renferme seulement des flots endocrines d'un type spécial, les flots de Laguesse. Puis se développent les flots endocrines définitifs, ou flots de Langerhans, précisément quand s'établit la fonction glycogénique du foie, de sorte qu'il y a probablement une relation entre ce développement et la fonction glycogénique.

Aron a constaté aussi que, lorsqu'on extirpe le pancréas à une chatte pleine avant l'apparition des flots de Langerhans chez les fœtus, il en résulte l'hyperglycémie. Mais si l'on fait cette extirpation plus tard, après l'apparition des flots de Langerhans, si les fœtus sont encore petits et si par conséquent le volume de leurs pancréas est très faible, il se

1. FR.-C. MANN et TH.-B. MAGATH, « Studies on the physiology of the liver », *Arch. of int. Med.*, 15 juin 1923, vol. 31, p. 797 et *Amer. Journ. of physiol.*, févr. 1923.

2. M. ARON, « L'évolution morphologique et fonctionnelle des flots endocrines du pancréas embryonnaire », *Arch. d'anat. et d'embryol.*, 1922, p. 69 ; « Le glycogène du foie embryonnaire ; déterminisme de sa formation », *Bull. de la Soc. de chimie biolog.*, t. 4, p. 209 ; « Le fonctionnement du pancréas et la régulation glycémique chez l'embryon », *Arch. internat. de physiol.*, vol. 22, p. 273.

produit chez la mère une forte hyperglycémie et chez les fœtus une hyperglycémie moindre ; si, au contraire, les fœtus sont presque à terme et que leurs pancréas équivalent à au moins $\frac{1}{10}$ du pancréas maternel, il n'y a d'hyperglycémie ni chez la mère, ni chez les fœtus. Les pancréas des fœtus suffisent alors à l'utilisation du glycose tant chez la mère que chez les fœtus.

Aron est porté à croire qu'il y a dans le pancréas deux sortes de fonctions endocrines : l'une exerçant une action générale sur l'utilisation du glycose ; l'autre sur la formation du glycogène dans les cellules hépatiques.

III. — RÔLE DES SURRÉNALES.

D'autres organes que le foie, en connexion fonctionnelle plus ou moins étroite avec le pancréas, paraissent intervenir aussi dans le mécanisme de la glycorégulation.

Le rôle des surrénales n'est pas contestable.

L'extrait de surrénales, dans les expériences de Bierry et Malloizel (1908), diminue la glycémie ; de même, selon Dresel (1920), l'irradiation de ces glandes.

Au contraire, comme l'avait montré F. Blum (1901) (1), l'injection d'extrait surrénal provoque la glycosurie. Cette propriété, suivant Baron, appartiendrait à la substance corticale.

L'adrénaline injectée sous la peau provoque la glycosurie, comme l'ont montré Metzger, Bierry et Gatin-Gruzevska (2). Elle détermine aussi l'hyperglycémie, comme l'ont constaté Zuelzer (1901), Herter et Richard (1902). Elle augmente le sucre protéidique d'après Bierry et Mlle Randoin-Fandard.

L'acidité du sang exercerait une action favorisante sur la glycosurie adrénalinique, suivant Elias et Sanmartino (1921).

La glycosurie adrénalinique est empêchée par la section de la moelle cervicale inférieure (Lépine) (3) qui provoquerait l'inhibition temporaire du foie, par l'extirpation du foie, par l'inanition (Blum), par l'extirpation du pancréas (Hédon, 1920) qui, comme je l'ai constaté avec A. Ribot et Léon Binet, empêche aussi l'hyperglycémie.

La caféine, qui paralyse le sympathique, d'après les expériences de

1. F. BLUM, « Ueber Nebennierendiabetes », *Deuts. Arch. f. klin. Med.*, 1901, Bd 71, p. 146.

2. BIERRY et GATIN-GRUZEVSKA, *C. R. de la Soc. de biol.*, 27 mai 1905, p. 903 ; — METZGER, *Munch. med. Wochenschr.*, 25 mars 1902, p. 478 ; — HERTER et RICHARD, *Med. News*, févr. 1902 ; — G. ZUELZER, « Zur Frage des Nebennierendiabetes », *Berl. klin. Wochenschr.*, 2 déc. 1901, p. 1269.

3. LÉPINE, *Lyon médic.*, juill. 1902, p. 151.

Fredericq et Descamps, supprime, selon Bardier, Leclerc et Stillmunkès, la glycosurie adrénalinique.

Le mode d'action de l'adrénaline sur la régulation du glycosé est diversement interprété.

Comme toujours dans les troubles glyco-régulateurs, l'on a invoqué le rôle du foie et l'excessive transformation du glycogène en glycosé. Pollack et Fröhlich (1) ont vu le sucre augmenter dans la perfusion du foie de grenouille avec l'adrénaline, et Franck et Isaac, dans une expérience en quelque sorte complémentaire, n'ont pas provoqué d'hyperglycémie en perfusant avec l'adrénaline le foie dégénéré par le phosphore. D'autre part, Doyon et Kareff (2), chez le chien, ont noté la diminution du glycogène hépatique sous l'influence de l'adrénaline (3).

Comme le remarque G. Graham, il est fort possible que, si l'adrénaline mobilise les réserves de sucre hépatique, elle fasse de même pour les réserves musculaires.

Cette suractivité de la transformation du glycogène en glycosé est attribuée par Külz (1881) à la stimulation des splanchniques. On sait que la piqûre du 4^e ventricule ne produit pas de glycosurie quand les splanchniques ont été coupés ou, comme l'a montré André Mayer, que les surrénales ont été extirpées.

L'intégrité du plexus hépatique est nécessaire pour que la stimulation des splanchniques produise son effet. Après section de tous les nerfs du plexus hépatique, Macleod (1912) (4) n'a plus obtenu d'hyperglycémie par cette stimulation ; mais si les surrénales ont été enlevées, la stimulation du plexus hépatique ne produit plus d'hyperglycémie.

On s'est demandé si l'excitation qui passe par les splanchniques aux surrénales ne provenait pas d'un centre cérébral.

D'autre part, il n'est pas douteux que l'adrénaline ne diminue la combustion du glycosé. Wilenko (1913) (5) a constaté la diminution de la glycolyse ; de même Lœwi et Waselko sur le cœur isolé d'un chien qui avait reçu de l'adrénaline. Avec G. Desbouis, puis, avec plusieurs autres de mes élèves, j'ai trouvé qu'après injection d'adrénaline chez le chien ou chez l'homme, l'exhalation carbonique n'augmente pas à la suite de l'ingestion de glycosé, tandis qu'elle s'accroît à la suite de l'ingestion de lévulose, comme à l'état normal.

R. Lépine avait constaté que, chez l'animal privé de pancréas,

1. FRÖHLICH et POLLAK, *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak.*, Bd 77 ; — FRANCK et ISAAC, *Arch. f. experim. Pathol. u. Physiol.*, Bd 64, p. 293.

2. DOYON, KAREFF et BILLET, « Action de la pilocarpine sur le foie », *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 mai 1904, p. 853 ; — M. DOYON, A. MOREL et N. KAREFF, « Action de l'adrénaline sur le glycogène hépatique et sur le sucre du sang », *Ibid.*, 22 juillet 1905, 2, p. 202.

3. WOLOWNIK, « *Experim. Untersuchungen über das Adrenalin* », *Virchow's. Arch.*, 1905, Bd 180, p. 225.

4. MACLEOD et PEARCE, *Americ. Journ. of physiol.*, 1912, vol. 29, p. 419.

5. G.-G. WILENKO, « Ueber die Ursache des Adrenalindiabetes », *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak.*, Bd 71, p. 261.

L'adrénaline produit l'hyperglycémie comme chez le sujet normal. Dans des recherches faites dans mon laboratoire, Delatour (1) a trouvé que l'hyperglycémie adrénalinique est moindre après qu'avant la pancréatectomie. Avec A. Ribot et Léon Binet, j'ai même observé l'absence de toute hyperglycémie adrénalinique après l'extirpation du pancréas.

Ces faits semblent montrer que le pancréas intervient dans le mécanisme de la glycosurie adrénalinique. Ce qui confirme encore cette donnée, c'est que la macération aqueuse fraîche de pancréas exerce une action antagoniste sur l'adrénaline et l'empêche de produire l'hyperglycémie, comme je l'ai noté avec A. Ribot et Léon Binet. C'est aussi qu'avec l'insuline le même fait a été observé par Banting, Best, Collip, Macleod, Noble, Eadie. C'est enfin que, réciproquement, les expériences de E. Hédon et G. Giraud (1920) (2) ont montré qu'après l'extirpation des surrénales, la pancréatectomie ne produit plus d'hyperglycémie.

Cependant il y a des résultats contradictoires et d'après L. Hédon (1923) (3), l'injection d'adrénaline chez le chien totalement dépancréaté accroît l'hyperglycémie et la glycosurie, s'il y a encore du glycogène.

Il est possible que certaines contradictions expérimentales soient dues à des différences dans la nature de l'adrénaline employée. D'après les recherches de Bierry et Rathery (4), si l'hyperglycémie est constante avec l'adrénaline lévogyre et dextrogyre, la glycosurie manque souvent et le seuil d'élimination du glucose peut être modifié. Quant aux isomères droit et gauche d'une iso-adrénaline synthétique, le β -méthylénoadrénaline, ils produisent des effets différents.

Cependant il convient d'ajouter que, suivant Stewart et Rogoff (5), l'extirpation des surrénales n'empêche pas le diabète pancréatique de se produire et ne changerait rien à l'action de l'insuline chez le lapin. Mais chez le rat décapsulé, Lewis a noté une sensibilité beaucoup plus grande à l'insuline.

Il est possible que l'adrénaline agisse sur le pancréas en stimulant sa sécrétion par l'intermédiaire d'une excitation du sympathique.

Notons aussi que l'adrénaline, si elle a une action sur le pancréas et

1. B.-J. DELATOUR, « A research of blood sugar in depancreatized dogs », *Arch. of int. Med.*, avril 1920, vol. 25, p. 405. — SUNDBERG, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1924, t. 89, p. 119; — L. HALLION et René GAYET, « L'augmentation de la sensibilité à l'insuline à la suite de l'ablation des capsules surrénales », *Ibid.*, 28 mars 1925, t. 92, p. 945.

2. E. HÉDON et G. GIRAUD, « Relation entre le pancréas et les capsules surrénales », *C. R. de la Soc. de biol.*, 23 oct. 1920, p. 1310.

3. L. HÉDON, « Accroissement de l'hyperglycémie, de la glycosurie et du rapport $\frac{D}{N}$ par injection d'adrénaline chez le chien totalement dépancréaté », *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 mai 1923, t. 88, p. 1119.

4. H. BIERRY et F. RATHERY, « Glycémies et glycosuries adrénaliniques », *Paris médic.*, 5 mai 1923, p. 415.

5. STEWART et ROGOFF, *Amer. Journ. of physiol.*, 1923, vol. 65, p. 342; — J.-T. LEWIS, « Action de l'insuline sur les rats privés de surrénales », *Soc. de biol. de Buenos-Ayres*, 3 sept. 1923, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 89, p. 1118.

le rein, paraît être sans effet sur le seuil d'élimination rénale du glucose, d'après L. Hamman et J.-I. Hirschmann (1).

Enfin l'adrénaline, d'après Bierry, Rathery et M^{lle} Levina (2), produit des variations inverses du sucre libre et du sucre protéidique dans le plasma artériel (3).

Pendant l'hypoglycémie provoquée par l'insuline, Houssay, Lewis et Molinelli (4) ont vu se produire une sécrétion surrénale hyperglycémiant, de sorte qu'il y aurait un balancement entre le pouvoir hyperglycémique des surrénales et le pouvoir hypoglycémique du pancréas.

L'insuffisance glycolytique est l'un des éléments de l'épreuve de Goetsch, qui consiste à injecter de l'adrénaline et à observer les réactions qui s'ensuivent sur le système nerveux, la circulation et la régulation du glucose, celle-ci étant appréciée, d'après l'auteur américain, par la recherche de la glycosurie avec ou sans injection du glucose.

IV. — RÔLE DE L'HYPOPHYSE.

Le rôle de l'hypophyse dans la régulation du glucose est fort discuté.

L'injection d'extrait hypophysaire a provoqué la glycosurie dans les expériences de Borchardt (1908) et de Rossi (1909) (5). Franchini (6) n'a pu l'obtenir qu'avec de fortes doses, et Claude et Baudouin en faisant ingérer en même temps une certaine quantité de glucose, 100 ou 150 grammes chez l'homme.

Toutes ces expériences me paraissent donner des résultats concordants, car elles font voir que l'injection d'extrait pituitaire provoque l'insuffisance glycolytique à divers degrés, dont la glycosurie n'est qu'une manifestation éventuelle. En injectant de cet extrait chez l'homme, j'ai observé avec G. Desbouis que le glucose n'est pas bien utilisé et qu'il n'augmente pas l'exhalation carbonique, comme à l'état normal, tandis que le lévulose l'augmente. Puis, avec A. Ribot et Léon Binet, j'ai constaté après l'injection de cet extrait l'hyperglycémie.

1. L. HAMMAN et I. HIRSCHMANN, « Studies on blood sugar », *Amer. of int. Med.*, nov. 1917, p. 761.

2. H. BIERRY, F. RATHERY et M^{lle} LEVINA, « Variations du sucre protéidique après injection d'adrénaline », *C. R. de la Soc. de biol.*, 27 mai 1922, t. 86, p. 1135.

3. Suivant V. PAGLIONE (*Gazz. degl' Osped. e delle Clin.*, 20 mars 1913, n° 34), la glycosurie adrénalinique s'accompagne d'une insuffisance de la sécrétion externe du pancréas, comme le montre l'examen des fèces.

4. A. HOUSSAY, J.-T. LEWIS et E.-A. MOLINELLI, « Rôle de la sécrétion d'adrénaline pendant l'hypoglycémie produite par l'insuline », *C. R. de la Soc. de biol.*, 8 nov. 1924, t. 91, p. 1011.

5. BORCHARDT, « Die Hypophysenglykosurie und ihre Beziehung zum Diabetes bei der Akromegalie », *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1908, Bd. 66; — ROSSI, *Il Tommasi*, 1909, n°s 25-26.

6. FRANCHINI, « Die Funktion der Hypophyse und die Wirkungen der Injektion ihres Extraktes bei Tieren », *Berl. klin. Wochenschr.*, 1910, n°s 14-16.

S'il ne paraît pas douteux que l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse soit capable de produire l'insuffisance glycolytique, il est beaucoup moins simple de préciser si et comment agit la glande vivante.

D'après Caselli, l'extirpation de l'hypophyse en totalité provoque la glycosurie. Mais Jean Camus et G. Roussy ne l'ont obtenue que d'une manière inconstante, 6 fois sur 45. Après la résection partielle, Rogowitzsch, Caselli, Friedmann et Haas ne l'ont pas trouvé (1). Mais il est permis de se demander si, en l'absence de glycosurie, il n'y avait pas néanmoins une insuffisance glycolytique qui n'a pas été recherchée par d'autres procédés meilleurs.

En extirpant le lobe postérieur, Aschner a vu la glycosurie transitoire, suivie d'une augmentation de la tolérance des hydrocarbonés, ce qui est contesté par J. Camus et Roussy (2). Il a trouvé aussi que l'adrénaline ne provoque plus alors de glycosurie. En extirpant le lobe postérieur également ou en lésant la tige pituitaire, H. Cushing (3) a vu survenir d'abord la glycosurie, puis augmenter la tolérance pour les hydrates de carbone et se produire l'obésité. A cette période, il pouvait faire réparaître la glycosurie en injectant de l'extrait du lobe postérieur.

On connaît mal les conditions dans lesquelles se forme la sécrétion interne de l'hypophyse. Aussi est-il malaisé d'interpréter les effets de l'extrait hypophysaire.

Verron (1921) estime que la glycosurie résulte d'une suractivité du lobe antérieur et d'une irritation de la tige.

Loeb (1898) s'était demandé si l'extrait hypophysaire n'agissait pas sur un centre nerveux voisin de l'hypophyse. On sait aujourd'hui, par les expériences de Jean Camus et G. Roussy, que les syndromes rattachés aux altérations de la glande pituitaire dépendent bien plutôt de lésions du plancher du 3^e ventricule. Aschner (1912) avait obtenu, d'ailleurs, la glycosurie par la piqûre de cette région.

Jean Camus, Gournay et Le Grand (4) ont produit le diabète sucré chez le lapin par une lésion du *tuber cinereum* (voir ci-dessous, p. 580).

On a trouvé que l'extrait hypophysaire fait disparaître le glycogène hépatique et l'on a pensé qu'il augmenterait la production du glycose aux dépens de ce glycogène.

En outre, son antagonisme avec l'adrénaline est signalé par Eisner et Forster (1921) (5).

1. ROGOWITSCH, *Ziegler's Beitr.*, 1889; — CASELLI, *Riv. sperim. di fren.*, 1900; — FRIEDMANN et HAAS, *Berl. klin. Woch.*, 1900.

2. ASCHNER, *Arch. f. die gesamte Physiol.*, 1912; — JEAN CAMUS, J. GOURNAY et A. LE GRAND, *C. R. de l'Acad. des sc.*, 9 juill. 1923.

3. E. GOETSCH, H. CUSHING et C. JACOBSEN, « Carbohydrate tolerance and the posterior lobe of the hypophysis cerebri », *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, juin 1911, vol. 22.

4. JEAN CAMUS, J.-J. GOURNAY et ANDRÉ LE GRAND, « Diabète sucré par lésion nerveuse », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 10 nov. 1921, p. 1107.

5. EISNER et FORSTER, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1921.

Avec A. Ribot et Léon Binet, j'ai constaté l'antagonisme de la macération fraîche de pancréas et de l'extrait hypophysaire en ce qui concerne l'insuffisance glycolytique, évaluée par l'hyperglycémie provoquée par l'injection de glycose. Cushing avait, inversement, supprimé le diabète pancréatique par l'extirpation de l'hypophyse. Avec l'insuline, Burn (1) a constaté aussi l'effet antagoniste sur l'insuffisance glycolytique provoquée par l'extrait d'hypophyse.

On peut discuter pour savoir si et comment les altérations hypophysaires provoquent l'insuffisance glycolytique ; mais on doit retenir, du moins, que l'extrait du lobe postérieur la produit.

V. — RÔLE DU CORPS THYROÏDE.

Le rôle du corps thyroïde dans la régulation du glycose n'est pas moins discutable. L'expérimentation se confond ici avec la clinique, parce que, d'une part, l'extirpation du corps thyroïde a souvent été pratiquée chez l'homme jusqu'à produire les accidents du myxœdème et que, d'autre part, l'hyperthyroïdie existe manifestement à divers degrés dans le syndrome basedowien et peut être produite chez certains malades soumis à l'opothérapie thyroïdienne.

On connaît depuis longtemps des cas de glycosurie dans la maladie de Basedow, et Maranon en estime la fréquence à 3 0/0. Parfois le diabète est associé à cette affection et le plus souvent alors, dans 65 0/0 des cas d'après Holst (2), il survient secondairement, au cours de la maladie.

Il est sûr qu'on peut constater dans un certain nombre de cas de maladie de Basedow l'insuffisance glycolytique par les différentes épreuves propres à la révéler ; mais les résultats sont très inconstants (3), de sorte qu'on ne peut considérer ce trouble comme un de ceux qui font partie intégrante du syndrome basedowien (4).

Certains auteurs l'ont pourtant attribué à l'hyperthyroïdie, parce qu'on a vu parfois la glycosurie apparaître au cours de l'opothérapie thyroïdienne (5). Mais c'est encore un fait très inconstant, qui ne se rencontre guère que dans à peine un dixième des cas.

1. J.-H. BURN, « The modification of action of insulin by pituitary extract and other substances », *Journ. of physiol.*, 1923, vol. 57, p. 318 ; — G. JOACHIMOGLU et A. METZ, *Deut. med. Wochenschr.*, 19 déc. 1924.

2. J. HOLST, « Glycosuria and diabetes in exophtalmic goiter », *Acta med. scandinav.*, 1912, p. 302.

3. P. SAINTON, E. SCHULMANN et Justin BESANÇON, « La glycémie et l'hyperglycémie provoquée chez les sujets atteints de goitre exophtalmique », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 29 juill. 1921, p. 1268.

4. J'ai traité ce sujet avec plus de détails et avec quelques faits personnels dans des leçons cliniques : Ch. ACHIARD, *Clin. méd. de l'hôpital Beaujon*, Paris, 1923 : « Le syndrome basedowien ».

5. EWALD, *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1895 ; — NOTHHAFT, *Centralbl. f. inn. Med.*, 1898, p. 353.

On n'en a pas moins cherché des relations compliquées et incertaines entre les fonctions thyroïdiennes et l'utilisation du glycose. L'hyperthyroïdie activerait la production d'adrénaline selon Ascher et Langfeldt. Elle agirait, conjointement avec l'adrénaline, sur le pancréas qu'elle inhiberait, pour Falta, Eppinger et Rudinger. Suivant Quinquaud et Kishi, l'extirpation du corps thyroïde serait suivie d'une néoformation d'îlots de Langerhans, comme on en a trouvé aussi dans le myxœdème, d'après Klose (1). Réciproquement l'extirpation du pancréas, dans les recherches de Tibesti et de Licini, aurait provoqué l'hypertrophie et l'hypersécrétion colloïde du corps thyroïde. Enfin, dans le diabète expérimental par extirpation du pancréas, on a vu disparaître la glycosurie quand on enlevait le thyroïde. Chez l'homme (2), l'insuffisance glycolytique peut, en effet, disparaître à la suite de la thyroïdectomie, mais on a vu quelquefois, au contraire, le diabète survenir après cette opération, et l'on a décrit alors des altérations atrophiques du pancréas et de ses îlots endocrines.

L'insuffisance glycolytique peut se rencontrer, d'autre part, dans l'hypothyroïdie. Chez l'homme myxœdémateux, on a signalé la glycosurie, la diminution de la tolérance pour le glycose. Mais on a noté, au contraire, l'accroissement de la capacité d'assimilation de ce sucre. Expérimentalement les résultats ne sont pas moins contradictoires.

Il ne me paraît donc pas possible de compter au nombre des causes de l'insuffisance glycolytique le fonctionnement défectueux du corps thyroïde.

L'insuline aurait une action plus forte après l'ablation du corps thyroïde (3).

VI. — RÔLE DE LA RATE.

La splénectomie augmente dans le sang le sucre libre et le sucre protéidique (4).

VII. — RÔLE DES GLANDES SALIVAIRES.

Quelques auteurs ont cru pouvoir attribuer un rôle aux glandes salivaires dans la régulation du glycose, ce qui les rapprocherait fonctionnellement du pancréas, comme on les en a rapprochées anatomique-

1. KLOSE, *Ergebn. der Med. und Kinderheilk.*, Bd 10.

2. GORDON, *Amer. med. Journ.*, 8 févr. 1904 ; — STRASSER, *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 11 mars 1905 ; — APERT, *Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière*, mai-juin 1904 et *Monde médic.*, 25 mai 1913.

3. DUCHENEAU, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1924, t. 90, p. 248 ; — B.-A. HOUSSAY et R. BUSO, « Sensibilité des animaux éthyroïdés vis-à-vis de l'insuline », *Soc. argent. de biol.*, 17 juill. 1924, *Ibid.*, t. 91, p. 1037.

4. H. BIERRY, F. RATHERY et M^{lle} L. LEVINA, « Variations de la glycémie chez le chien après splénectomie », *C. R. de la Soc. de biol.*, 19 juill. 1924, t. 91, p. 536.

ment. L'extirpation des glandes salivaires provoquerait quelquefois la glycosurie transitoire et même, selon Farroni (1911) (1), l'injection d'extrait de glandes salivaires empêcherait certaines glycosuries.

VIII. — RÔLE DU SYSTÈME NERVEUX.

Le rôle du système nerveux, malgré toute l'importance qui revient aux glandes endocrines, reste fort important dans l'utilisation du glucose.

C'est Claude Bernard qui le découvrit en 1849 (2), en faisant son expérience célèbre de la *piqûre du plancher du quatrième ventricule*. Il avait remarqué l'absence de sucre dans le foie quand les pneumogastriques avaient été coupés ; pour déterminer leur action sur la glycogénie, il piqua le plancher du quatrième ventricule sur la ligne médiane entre les origines des deux pneumogastriques. Il vit alors se produire l'hyperglycémie et la glycosurie, qu'il rapporta à l'hyperglycogénie hépatique. D'ailleurs le glycogène, dans ces conditions, diminue dans le foie. Cette glycosurie est transitoire.

Maintes fois répétées depuis, l'expérience de Cl. Bernard donne des résultats variables. On admet qu'elle agit probablement par excitation, ce qui fait que la glycosurie ne dure pas. Au surplus, la section des nerfs du foie, qui supprime les excitations centrales, augmente le glycogène hépatique.

La glycosurie par piquûre du quatrième ventricule manquerait dans l'inanition, suivant von Noorden. André Mayer (1906) a montré qu'elle ne se produit pas quand on a, au préalable, extirpé les surrénales. Cependant quelques expérimentateurs, Wertheimer et Battez, A. Quinquaud, Freund et Marchand, Stewart et Rogoff, ont vu dans ces conditions survenir l'hyperglycémie et la glycosurie (3).

L'éthérisation, la section préalable de la moelle cervicale, celle des splanchniques empêchent aussi la piquûre du quatrième ventricule de produire la glycosurie.

D'autres lésions nerveuses déterminent encore la glycosurie, notamment l'excitation de la *moelle cervicale* au niveau de la quatrième paire. Cl. Bernard croyait que l'excitation provoquée par la piquûre du bulbe suivait les pneumogastriques, puis il reconnut qu'elle suit les splan-

1. B. FARRONI, *Riv. crit. di clin. med.*, sept. 1911, n° 23.

2. Cl. BERNARD, *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1849.

3. André MAYER, « Sur le mode d'action de la piquûre diabétique. Rôle des capsules surrénales », *C. R. de la Soc. de biol.*, 30 juin 1906, p. 1123 ; — G. WERTHEIMER et G. BATTEZ, « Ablation des capsules surrénales et piquûre du 4^e ventricule chez le chat et chez le chien », *Ibid.*, 4 avril 1914, t. 76, p. 617 ; — A. QUINQUAUD, Thèse de Paris, 1915 ; — FREUND et MARCHAND, *Arch. f. exper. Path. u. Physiol.*, 1914, Bd 76, p. 324 ; — STEWART et ROGOFF, *Amer. Journ. of physiol.*, 1918.

niques. Wertheimer (1) a montré que leurs fibres ne quittent pas la moelle au-dessus de la quatrième dorsale.

Les lésions du quatrième ventricule et de la moelle cervicale engendrent une vaso-dilatation du foie, constatée *de visu* par Cl. Bernard et qui rendrait compte de l'hyperglycémie. Par contre, Arthaud et Butte (1890) auraient vu la glycémie augmenter par l'ischémie consécutive à la ligature de l'artère hépatique.

Vulpian avait émis l'hypothèse d'une action sur les *nerfs sécrétoires*, à l'appui de laquelle ont été citées certaines expériences des frères Cavazzani, de R. Lépine (1880), de Morat et Dufour (1894) (2), de Wertheimer et Battez.

R. Lépine fait remarquer que la section de la moelle cervicale et dorsale supérieure est, en général, suivie, au bout d'un certain temps, d'hypoglycémie, et même il a constaté l'hypoglycémie en piquant la moelle, chez le chien, à 1 centimètre au-dessous du calamus.

Chauveau et Kaufmann (1893) pensaient que la sécrétion interne du pancréas agissait sur la régulation du glucose par un double effet sur le système nerveux : en excitant les centres modérateurs de la glycogénie situés dans la moelle allongée, et en modérant les centres excitateurs situés dans la moelle cervicale supérieure (3). Hédon (4) a vu que, chez l'animal privé de pancréas, la piqûre du bulbe influence encore la glycosurie.

L'excitation des splanchniques produit l'hyperglycémie et l'on a pensé qu'elle pouvait agir en activant la production d'adrénaline.

L'excitation du bout central du nerf vague détermine l'hyperglycémie, comme l'avait vu Cl. Bernard ; celle du bout périphérique entraîne ordinairement aussi l'hyperglycémie.

L'excitation du bout central des nerfs sensitifs, tels que le sciatique, est également suivie d'une hyperglycémie qui reste modérée.

C'est par excitation du sympathique qu'agirait l'extrait surrénal pour provoquer l'hyperglycémie. Mais le sympathique peut aussi agir sur les surrénales (5).

Les recherches expérimentales de Jean Camus et Roussy, de Jean Camus, Gournay et Le Grand (6) montrent que les lésions des *noyaux gris infundibulo-lubériens* et spécialement, semble-t-il, des noyaux

1. WERTHEIMER et BATTEZ, *Arch. internat. de physiol.*, 1910, t. 9, p. 140.

2. MORAT et DUFOUR, « Les nerfs glyco-sécréteurs », *Arch. de physiol.*, 1894, p. 371.

3. M. KAUFMANN, « Aperçu général sur le mécanisme de la glycémie normale et du diabète sucré », *Arch. de physiol.*, 1895, p. 385.

4. E. HÉDON, « Influence de la piqûre du plancher du 4^e ventricule chez les animaux rendus diabétiques par l'extirpation du pancréas », *Arch. de physiol.*, 1894, p. 264.

5. TOURNADE et CHABROL, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1922, t. 86, p. 315.

6. JEAN CAMUS, J.-J. GOURNAY et A. LE GRAND, « Diabète sucré expérimental », *C. R. de l'Acad. des sc.*, 9 juill. 1923, t. 177, p. 146 ; « Lésions nerveuses du diabète sucré », *Paris médic.*, 6 oct. 1923 ; « Recherches expérimentales sur le diabète

paraventriculaires, produisent une glycosurie plus durable que la piqûre du quatrième ventricule. Tandis que la piqûre de Cl. Bernard engendre une glycosurie précoce, éphémère, souvent légère, la lésion

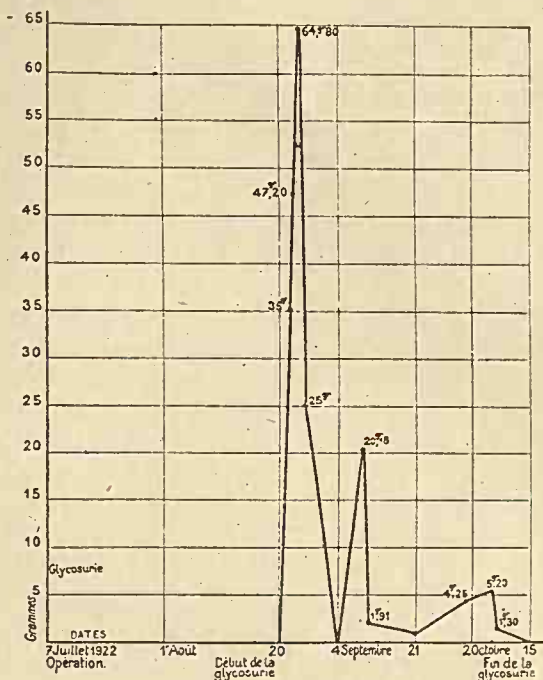


FIG. 93. — Glycosurie de cinquante-six jours, s'installant chez un lapin quinze jours après la piqûre du *tuber cinereum* (André LE GRAND).

infundibulo-tubérienne apparaît après plusieurs jours et se prolonge pendant plusieurs jours et parfois plusieurs semaines. Elle coexiste parfois, mais non toujours avec la polyurie, qui paraît dépendre plus spécialement de la lésion des noyaux propres du tuber (v. p. 140).

L'insuline agit sur le *système nerveux autonome*. Elle provoque, d'après Garrelon et Santenoise, l'hypertonie du vague : réflexe oculocardiaque très marqué, ralentissement du cœur et de la respiration, amplitude de la contraction cardiaque, baisse de la pression artérielle, accroissement de la sensibilité aux phénomènes de choc. Mais Colazzo et Handel ont attribué ces effets à une action directe sur les cellules et, suivant Popper, l'insuline n'agit pas sur le vague (1).

nerveux », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 10 juin 1924, p. 745 ; « Diabète sucré par lésion nerveuse », *Ibid.*, 11 nov. 1924, p. 1107 ; — A. LE GRAND, *Les glycosuries nerveuses expérimentales. La glycosurie tubérienne*, Thèse de Paris, 1925.

1. L. GARRELON et D. SANTENOISE, « Action de l'insuline sur l'excitabilité du pneumogastrique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 23 févr. 1924, t. 90, p. 470 ; — COLAZZO

Chez l'homme diabétique, Marcel Labbé (1) n'a pas obtenu par l'insuline de phénomènes vagotoniques, mais a vu s'exagérer parfois la sympathicotonie.

IX. — RÔLE DES AGENTS PHYSIQUES ET CHIMIQUES.

Les *variations thermiques* troublent la régulation du glycose. Le refroidissement modéré, d'après Lépine, entraîne l'hyperglycémie et la diminution de la glycolyse; poussé jusqu'à la mort de l'animal, il amène, comme l'avait vu Cl. Bernard, la disparition du sucre sanguin. Chez le chien surmené, dont une patte était plongée dans l'eau chaude et l'autre dans l'eau froide, R. Lépine a trouvé plus de sucre sanguin dans les veines du côté chaud, et de ce côté aussi, plus de sucre que dans le sang artériel; la glycolyse *in vitro* était plus active dans le sang de la patte chaude et le sang de la patte froide gagnait du sucre libre.

L'action des *rayons X*, étudiée par R. Lépine, lorsqu'elle porte sur le sang *in vitro*, accroît la glycolyse; lorsqu'elle porte sur l'animal vivant, elle augmente la glycolyse du sang étudiée *in vitro* et produit un effet encore plus intense quand on a injecté de l'éosine.

Dans l'*asphyxie lente*, Cl. Bernard a observé l'hypoglycémie qui, d'après Paul Bert et Dastre (2), est précédée d'hyperglycémie. R. Lépine a constaté l'hyperglycémie qu'il attribue à l'hyperglycogénie hépatique et à une influence nerveuse d'origine centrale. D'autres auteurs invoquent une hypersécrétion d'adrénaline.

Un très grand nombre d'*intoxications* peuvent troubler la régulation du glycose.

Parmi les anesthésiques, le chloral, qui fait apparaître un corps réducteur, l'acide trichloréthylglycuronique, dans le sang et l'urine (von Mering), empêche la glycosurie par piqûre du quatrième ventricule, d'après Eckard, sans doute en modérant l'excitation.

Le chloroforme, qui provoque aussi l'élimination de conjugués glycuroniques, détermine quelquefois la glycosurie, comme l'ont signalé Garnier et Lambert (1902) et Battez (1908). L'hyperglycémie a été notée après la chloroformisation par Rouzaud (1919). Le chloroforme, suivant R. Lépine et Boulud, augmente dans le sang artériel le sucre libre et diminue l'hémoglycolyse, et, sous l'action toxique des vapeurs de chloroforme, du sucre se dégage dans les capillaires du poumon.

L'éther provoque l'hyperglycémie, d'après Seelig (1905), mais

et HANDEL, *Deut. med. Wochenschr.*, 1923, n° 51; — POPPER, « Action de l'insuline sur l'excitabilité du vague chez la grenouille », Soc. roum. de biol., avril-juin 1924, C. R. de la Soc. de biol., t. 91, p. 510.

1. M. LABBÉ, « Le réflexe oculo-cardiaque chez les diabétiques traités par l'insuline », C. R. de la Soc. de biol., 26 juill. 1924, t. 91, p. 616.

2. P. BERT, *La pression barométrique*, 1878, p. 731; — DASTRE, C. R. de la Soc. de biol., 17 oct. 1891.

moindre qu'après le chloroforme et plus forte dans le sang artériel.

Le paraldéhyde, suivant Pawel (1913), détermine l'hyperglycémie.

De même l'alcool, en mobilisant le sucre des réserves et en diminuant la glycolyse d'après R. Lépine.

L'uréthane provoque une hyperglycémie que Bang attribue à l'action toxique sur le pancréas.

La cocaïne augmente légèrement la glycémie.

De même la morphine, qui fait peut-être apparaître un conjugué glycuronique.

Parmi les autres substances toxiques, l'atropine, la caféine, la véraltrine, la quinine, l'antipyrine n'amènent qu'une légère hyperglycémie ; celle que produisent la strychnine, la nicotine, la pilocarpine est parfois assez forte.

Le curare, étudié déjà par Cl. Bernard, ne détermine que peu d'hyperglycémie, quand on empêche l'asphyxie au moyen de la respiration artificielle. Non seulement il diminue la consommation du sucre par les muscles qu'il paralyse, mais il diminue le glycogène hépatique et musculaire, en l'empêchant, d'après Magne (1913), de se former et en activant sa destruction.

La choline provoque une hyperglycémie transitoire.

Cl. Bernard a signalé chez l'animal et Frerichs chez l'homme la glycosurie dans l'intoxication par l'oxyde de carbone et Schiff (1869) a constaté l'hyperglycémie, attribuée au défaut de consommation du sucre.

L'acide cyanhydrique peut provoquer la glycosurie, notée chez l'homme par Frerichs. Dans les expériences de Zillesen, il n'y avait qu'une légère hyperglycémie.

Rolly et Oppermann ont mentionné l'hyperglycémie dans l'intoxication par la toluylènediamine.

L'hydrazine, d'après Underhill, détermine l'hypoglycémie.

Hoffmann (1872) et Sebold (1874) ont constaté la glycosurie sous l'influence du nitrite d'amyle.

Les acides à dose faible détermineraient une hypoglycémie avec glycosurie et, à doses fortes, une hyperglycémie.

L'arsenic produit l'hyperglycémie et le phosphore plutôt l'hypoglycémie.

L'urane, qui provoque une glycosurie (Lecomte), amène quelquefois une hyperglycémie transitoire. Le tellurate de soude (Brutti), les chromates (Véron), la cantharidine (Richter) produisent la glycosurie, mais sans hyperglycémie. Nous verrons qu'il en est de même de la phlorizine, qui mérite une étude spéciale (p. 588).

Dans les *états de choc*, on observe l'hyperglycémie. Je l'ai constatée avec E. Feuillié dans le choc séro-anaphyléctique et dans le choc péptonique et, chez l'homme, avec Léon Binet et A. Cournand, après l'in-

jection intra-veineuse de novarséno-benzol. J. La Barre (1) l'a observée aussi chez le cobaye après l'injection intra-veineuse d'électrargol, en même temps que l'accroissement de l'acide lactique et l'abaissement des phosphates et de la réserve alcaline du sang. Elle ne paraît donc pas due à un arrêt de la glycolyse, mais plutôt à une consommation des réserves glycogéniques.

1. J. LA BARRE, « Sur les modifications du pH du plasma après l'injection intra-veineuse d'électrargol chez le cobaye », Soc. de biol. de Bordeaux, 1^{er} avril 1924; *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 90, p. 1041.

CHAPITRE II

PATHOLOGIE

I

TROUBLES DES ENTRÉES ET DES SORTIES D'HYDRATES DE CARBONE

A. — Troubles digestifs et généraux.

L'excès d'aliments hydrocarbonés, principalement sous la forme de féculents, peut engendrer des troubles digestifs, des fermentations gazeuses, du météorisme et ce qu'on appelle la *dyspepsie des féculents*.

Les fortes doses de sucre ingéré en une seule prise provoquent parfois les vomissements et la diarrhée, qui gênent l'épreuve de la glycosurie alimentaire. D'après Boigey, une dose de 400 grammes par jour entraîne l'anorexie, la fatigue; au contraire, les doses modérées augmentent le travail musculaire, mesuré à l'ergographe (U. Mosso et Paoletti) ⁽¹⁾, la thermogénèse (Vaughan Harley) et l'exhalation carbonique.

J'ai vu, avec P. Émile-Weil ⁽²⁾, que l'introduction de sucres dans le tube digestif, soit par voie buccale, soit par voie rectale, provoque chez certains sujets l'*urobilinurie* et l'*indoxylyurie*, probablement par l'effet d'un surmenage du foie déficient. Ces recherches ont été reprises par Filinski ⁽³⁾, qui en a fait un procédé d'exploration fonctionnelle du foie; il fait prendre au malade une forte dose de miel ou de glycose

1. U. MOSSO et PAOLETTI, *Arch. ital. de biol.*, t. 21; — VAUGHAN HARLEY, *Journ. of physiol.*, 1894, vol. 16, p. 97.

2. Ch. ACHARD et Émile WEIL, « Sur quelques modifications de l'urine consécutives à l'absorption des sucres. », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*, 22 juill. 1898, p. 626; — G. FINIZIO (« Ricerche sulla glucosuria alimentare nella infanzia », *Pediatrics*, janv. 1899) a noté l'urobilinurie après l'épreuve de la glycosurie alimentaire.

3. W. FILINSKI, « Une nouvelle épreuve d'exploration fonctionnelle du foie », *Presse médic.*, 19 sept. 1923. p. 803.

(100 grammes) et recherche l'urobiline dans l'urine. La valeur de cette épreuve est contestée par N. Fiessinger et H. Walter (1).

On doit cependant retenir qu'une urobilinurie physiologique a été constatée à l'aide d'un procédé très sensible, par Salen (2), mais qu'elle est en rapport avec les repas, car elle apparaît dans les trois ou quatre heures après l'ingestion des aliments, même sans protéines : ce fait se concilierait bien avec l'intervention d'un travail du foie.

Certains états pathologiques des voies digestives entravent l'absorption des sucres, comme je l'ai reconnu avec J. Castaigne, et peuvent retarder ou empêcher la glycosurie alimentaire.

Il peut arriver que le dédoublement des amyloses et des disaccharides soit défectueux dans les voies digestives. C'est ainsi qu'on peut, surtout dans les cas d'insuffisance de la sécrétion pancréatique, retrouver dans les selles une importante quantité de l'amidon ingéré. Le défaut de dédoublement du saccharose entraîne son absorption en nature, et la *saccharosurie alimentaire*, déjà signalée par Cl. Bernard et qui est, comme je l'ai fait ressortir avec P. Émile-Weil (3), l'indice d'un trouble digestif. Plus récemment Woringer (4) a étudié cette saccharosurie dans le choléra infantile et constaté qu'elle a un certain rapport avec l'évolution de la maladie.

La *lactosurie alimentaire* s'observe aussi : on l'a signalée en particulier chez les enfants athrepsiques, dont l'intestin ne renferme pas assez de lactase.

Quant à la privation des hydrates de carbone, elle entraîne les accidents de l'acidose, qui trouveront place ailleurs. Nous avons signalé déjà le minimum nécessaire, qu'on évalue à 60 grammes par jour.

L'introduction de divers sucres dans l'organisme par d'autres voies que le tube digestif, l'introduction parentérale, suivant l'expression usitée, produit des effets variables selon la nature de ces sucres. Inassimilables (saccharose, lactose), ils sont éliminés tels quels par l'urine ; assimilables, ils subissent l'utilisation, mais jusqu'à une certaine limite, au delà de laquelle le surplus s'élimine aussi.

Tous les sucres introduits sous la peau déterminent des réactions locales et parfois générales. Localement, si la solution est très concentrée et la quantité forte, on observe de la douleur, de la tuméfaction, de l'empatement, allant parfois jusqu'à simuler un phlegmon. On peut même voir survenir de la fièvre.

1. N. FIESSINGER et H. WALTER, « L'épreuve du miel comme mode d'exploration fonctionnelle du foie », *C. R. de la Soc. de biol.*, 29 mars 1924, t. 90, p. 840.
2. E.-B. SALEN, *Acta med. scandinav.*, 15 avril 1924.
3. Ch. ACHARD et Émile WEIL, « La saccharosurie alimentaire », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 4 mars 1898, p. 208.
4. P. WORINGER, « La saccharosurie dans le choléra infantile », *Arch. de méd. des enfants*, mars 1922, p. 129 ; — BANU, NEGRESCO et HERESCO, « La méli-turie des nourrissons hypotrophiques », *Soc. roum. de biol.*, déc. 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 92, p. 275.

Les sucres sont généralement *diuréliques*, même s'ils ne s'éliminent pas par l'urine. Cette propriété avait été déjà mise en évidence par les expériences de Ch. Richet et R. Moutard-Martin (1). Chez l'homme, j'ai constaté avec P. Émile-Weil (2) cette diurèse, non seulement après ingestion buccale ou introduction rectale, mais aussi après l'injection sous-cutanée de doses relativement faibles, 5 à 10 grammes.

On a décrit, particulièrement chez le jeune enfant, une « fièvre de sucre » consécutive à l'injection ou l'ingestion de solutions sucrées et qu'on a comparée à la fièvre saline observée avec le sel.

La *toxicité* des sucres est ainsi évaluée par Arrous (1900) (3), chez le lapin; par ordre décroissant :

Mannose	15 par kilogramme
Lévilose.....	18 —
Glycose	25 —
Saccharose	31 —
Lactose.....	35 —

Parisot a signalé, à la suite d'injections prolongées de sucre, de l'amai-grissement et des fractures spontanés (4).

On peut rapprocher de l'introduction parentérale de sucre dans l'organisme la résorption spontanée du lactose formé dans la glande mammaire chez les femmes enceintes et les nourrices. Elle a pour conséquence la lactosurie.

Étudiée par Leduc (1889) (5), la *lactosurie gravidique* s'observe chez les femmes dont les seins renferment beaucoup de colostrum. Com-mandeur et Porcher (1904) (6) l'ont trouvée à peu près constanté dans les derniers jours de la grossesse et pendant les suites de couches, mais seulement au taux d'environ 1 gramme. Elle coïncide parfois avec la glycosurie.

Chez les nourrices, on peut observer la lactosurie quand la lactation est interrompue, par suite de l'engorgement lacté qui s'accompagne de résorption dans la mamelle.

Un cas de lactosurie exceptionnellement précoce a été observé par Barral et Bonnin (7) à la 6^e semaine d'une grossesse chez une femme

1. CH. RICHEL et R. MOUTARD-MARTIN, *C. R. de l'Acad. des sc.*, 14 juill. 1879.

2. CH. ACHARD et Émile WEIL, « Sur quelques modifications de l'urine consécutives à l'absorption des sucres », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 22 juill. 1898, p. 626.

3. ARROUS, Thèse de Montpellier, 1900.

4. J. PARISOT et P. MATHIEU, *C. R. de la Soc. de biol.*, 17 févr. 1913, p. 49; — ROBERT et PARISOT, *Ibid.*, 19 nov. 1912; — BONNAMOUR, BADOLLE et ESCALLON, *Ibid.*, 24 mai 1913.

5. LEDUC, « Les sucres urinaires chez la femme gravidique », *Bull. méd.*, nov. 1898;

— CRISTALLI, *Ricerche sulla presenza dello zucchero nelle urine delle donne gravide e puerpere*, Naples, 1900, p. 30; — PORCHER, *De la lactosurie*, Paris, 1900.

6. COMMANDEUR et PORCHER, « Sucres urinaires chez la femme enceinte et récemment accouchée », *Ann. de la Soc. obstétr. de France*, 1904, p. 139.

7. E. BARRAL et E. BONNIN, « Un cas de lactosurie précoce », *Réun. biol. de Lyon*, 18 avril 1921, *C. R. de la Soc. de biol.*, p. 732.

qui en avait eu dans une grossesse antérieure pendant les deux derniers mois.

B. — Glycosurie phlorizique. — Diabète rénal.

La *phlorizine* est un glycoside qui se trouve dans l'écorce des racines de certains arbres fruitiers (pommier, poirier). Découverte par Stas et de Koninck en 1835 (1), elle cristallise et est peu soluble dans l'eau.

C'est von Mering (2), qui, en 1885, découvrit que cette substance provoque la glycosurie. Cette *glycosurie phlorizique* est variable suivant certaines conditions.

Il est des espèces animales plus ou moins sensibles : le chien plus que le lapin, et l'homme plus encore que le chien. Il faut environ 1 centigramme de phlorizine par kilogramme d'animal pour provoquer la glycosurie chez le chien et la dose d'un demi-centigramme en tout chez un homme de poids moyen est suffisante.

La glycosurie n'est pas proportionnelle à la dose injectée. On a remarqué aussi que, lorsqu'on répète l'injection à quelques jours d'intervalle, la glycosurie de cette seconde injection est plus forte (Coolen) (3).

La voie d'introduction a une influence manifeste. L'ingestion donne des résultats variables, parce que la phlorizine se dédouble dans l'intestin et devient de la phlorétine qui est moins active. L'injection sous-cutanée donne des résultats bien plus constants.

Certaines substances paraissent avoir une action empêchante sur la glycosurie phlorizique.

D'après Frouin, le bleu de méthylène à petite dose l'empêcherait et Castriota admet cette action si le bleu est injecté avant. Rathery n'a pas trouvé que le bleu s'opposât à la glycosurie et j'avais moi-même, autrefois, avec V. Delamare, injecté simultanément les deux substances à des malades sans que cette pratique parût avoir aucun inconvénient pour l'exploration rénale.

L'atropine, d'après Ferranini, gênerait la glycosurie phlorizique. De même, l'acide glutamique chez le chien, d'après Baer et Blum, et chez le lapin selon Wilenko et Castriota. Mais Rathery observe que l'acide glutamique produit l'albuminurie avec oligurie et même l'anurie, de

1. STAS et L. DE KONINCK, *Ann. der Chem. u. Pharm.*, 1835, Bd 15, p. 75 et 258.

2. VON MERING, « Ueber künstlichen Diabetes », *Centralbl. f. die med. Wissensch.*, 1885, p. 531, et *Verhandl. des V Congr. f. inn. Med.*, Wiesbaden, 1886, p. 185.

3. F. COOLEN, « Contrib. à l'étude physiologique de la phloridzine », *Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique*, 1894, vol. 8, p. 559.

sorte que la lésion rénale peut expliquer l'absence de glycosurie phlorizique.

Divers extraits d'organes, thyroïdes et parathyroïdes, foie, glandes salivaires, centres nerveux, gêneraient la glycosurie phlorizique.

L'adrénaline paraît sans influence. Il en est de même du rôle du système nerveux.

Le mécanisme de la glycosurie phlorizique a fourni le thème de discussions nombreuses.

On s'est demandé d'où venait le sucre excrété dans l'urine.

Il ne saurait venir du glycogène, car la glycosurie phlorizique se produit même pendant le jeûne.

On a pensé qu'il pourrait venir des albumines parce qu'on a signalé l'augmentation de l'excrétion uréique sous l'influence de la phlorizine et qu'on a vu la glycosurie augmenter par l'ingestion d'acides aminés et d'asperagine.

Le dédoublement de la phlorizine en glycose et phlorétine a été mis en cause : pour Minkowski, ce dédoublement, opéré dans le rein, mettait en liberté du glycose qui s'éliminait et de la phlorétine qui, se combinant avec la glycose du sang, reformait de la phlorizine. Mais la quantité de glycose éliminée par l'urine est souvent trop forte pour qu'on puisse lui attribuer comme source la phlorizine introduite.

C'est donc au glycose du sang qu'on rapporte l'origine du sucre urinaire, d'autant plus qu'ordinairement, suivant la remarque de von Mering, il n'y a pas d'hyperglycémie mais plutôt, au contraire, une légère hypoglycémie constatée chez le lapin. En effet, bien qu'on ait quelquefois noté un peu d'hyperglycémie (Coolen, Pavy, Lépine et Boulud), c'est l'hypoglycémie qui a été plus souvent reconnue par R. Lépine et par moi-même avec V. Delamare.

Cette glycosurie sans hyperglycémie diffère par là des glycosuries liées à l'insuffisance glycolytique. De fait, d'après R. Lépine, la glycolyse *in vitro* serait augmentée. Avec G. Desbouis, j'ai constaté que la phlorizine n'entraîne pas d'insuffisance glycolytique, car elle n'empêche pas l'exhalation carbonique de monter après l'injection de glycose. On n'observe pas non plus, sous l'influence de la phlorizine, d'exagération de l'hyperglycémie provoquée.

Ajoutons enfin que Paulesco n'a pas constaté que la phlorizine diminuât le pouvoir de fixation du glycogène dans le foie et les muscles, comme on l'observe dans le diabète pancréatique expérimental.

Minkowski avait trouvé que, chez le chien privé de pancréas, la phlorizine diminuait l'hyperglycémie, et même Hédon estime qu'elle peut la supprimer (1).

1. O. MINKOWSKI, « Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas », *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmac.*, 1893, Bd 31, p. 137; — HÉDON, « Action de la phlorizine chez les chiens diabétiques par l'extirpation du pancréas », *C. R. de la Soc. de biol.*, 16 janv. 1897.

Tout concourt, par conséquent, à montrer que la phlorizine ne provoque pas d'insuffisance glycolytique.

Cherchant à interpréter comment le sucre s'élimine dans l'urine sous l'influence de la phlorizine, Zuntz (1) injecta la phlorizine dans l'artère rénale et obtint une glycosurie plus précoce et plus abondante. De plus, pendant la glycosurie, le sang de la veine rénale a été trouvé plus riche en sucre que le sang artériel, ce qui pourrait faire songer à une résorption dans le rein, et, en liant chez la grenouille la veine collectrice venant des tubes rénaux, Ferranini a empêché la glycosurie phlorizique, ce qui semblerait montrer que les tubes sont le siège du phénomène. Une expérience de Lépine et Boulud, consistant en l'injection de phlorizine dans l'un des uretères, a fait constater que le rein phloriziné laisse passer moins de sucre que l'autre ; ce résultat tient sans doute à ce que l'injection a troublé les fonctions du rein.

Tous ces faits expérimentaux établissent que le rein joue un rôle dans la glycosurie phlorizique.

Chez l'homme, G. Klemperer (2), essayant de provoquer aussi la glycosurie phlorizique, avait noté, après l'ingestion de phlorizine, l'absence de glycosurie dans plusieurs cas de néphrite chronique ; mais, au contraire, Magnus Lévy, en l'injectant sous la peau, avait obtenu de fortes glycosuries, même dans les affections rénales.

Reprenant ces recherches avec V. Delamare (3), nous avons injecté la phlorizine sous la peau, à dose minime, afin de révéler la sensibilité des différents malades à cette substance. Nous en injections 5 milligrammes, et, avec cette technique, nous avons pu l'appliquer à l'exploration fonctionnelle du rein et reconnaître, dans beaucoup de néphrites diverses, l'absence ou la diminution de la glycosurie phlorizique. Assez fréquemment, le phénomène est transitoire.

Cette méthode d'examen a été appliquée en chirurgie urinaire, par Casper et Richter (4), en la combinant avec le cathétérisme urétéral pour explorer la valeur comparée de chaque rein. Comme il importe alors de réduire le temps de l'épreuve, on donne une dose plus forte, de 1 centigramme. Ce procédé a été pendant un certain temps employé en urologie, avant que fût connue la recherche de la constante uréo-sécrétoire.

1. ZUNTZ, *Verhandl. der physiol. Gesellsch. zu Berlin*, 1894-95, p. 51.

2. G. KLEMPERER, « Ueber regulatorische Glykosurie und renalen Diabetes », *Verhandl. des Vereins f. inn. Med.*, Berlin, 18 mai 1896 ; — MAGNUS LEVY, *Ibid.*, 15 juin 1896 ; *Deutsche med. Wochenschr.*, 12 nov. 1895, p. 202.

3. Ch. AGHARD et V. DELAMARE, « L'exploration clinique des fonctions rénales par la glycosurie phlorizique », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*, 7 avril 1899, p. 379 ; — V. DELAMARE, *La glycosurie phlorizique, son application à l'exploration clinique des fonctions rénales*, Thèse de Paris, 1^{er} juin 1899, n° 385.

4. L. CASPER et P.-FR. RICHTER, « Ueber funktionelle Nierendiagnostik », *Berl. klin. Wochenschr.*, 16 juill. 1900, p. 643, et *Funktionelle Nierendiagnostik mit besonderer Berücksichtigung der Nierenchirurgie*, Berlin, 1901.

Le mécanisme du passage du glycose a travers le rein sous l'influence de la phlorizine avait été d'abord interprété comme un phénomène humoral. Lœwi supposait que le glycose devenait plus lâchement uni à l'albumine du sang, ce qui le rendait plus diffusible ; mais R. Lépine constatait que la phlorizine ne facilitait pas la dialyse du sucre sanguin.

Pour Levene, la phlorizine faisait produire au rein du sucre aux dépens des protéïdes.

Lépine admettait un dégagement du sucre libre aux dépens du sucre virtuel dans les capillaires du rein : il supposait une action de la phlorizine sur l'endothélium vasculaire, parce qu'il avait aussi trouvé, après la traversée des capillaires de la petite circulation, plus de glycose dans la carotide que dans le cœur droit, et avant la traversée des capillaires de la grande circulation, moins de glycose dans les artères que dans la jugulaire.

Puis, les recherches faites par Ambard, Chabanier et Lobo Onell, par Chabanier et Sa, ont établi que la phlorizine rend le rein plus perméable au sucre en abaissant le seuil rénal du glycose.

Il faut remarquer que cette action de la phlorizine sur le seuil rénal du glycose reste limitée au sucre et ne s'étend nullement aux seuils d'autres substances, notamment au seuil du chlore, comme l'ont indiqué Chabanier et Lobo Onell, R. Lépine, O. Lœwi, Biberfeld, ni à celui de la fuchsine acide d'après R. Lépine (1898).

Tous ces travaux ont établi avec certitude que la glycosurie phlorizique est un phénomène rénal. Pourtant J. Teissier et Rebattu ont soutenu qu'elle a plutôt la signification clinique d'un phénomène hépatique et que le bon fonctionnement du foie est nécessaire pour que la phlorizine détermine la glycosurie, de sorte que l'absence de glycosurie serait l'indice d'un désordre fonctionnel du foie plutôt que du rein. Ils se fondent sur ce que, si le rein est sain et le foie malade, il n'y a pas de glycosurie, mais qu'il suffit alors d'injecter 5 centigrammes de glycogène pour la faire apparaître.

On peut remarquer que le glycogène ne vient pas nécessairement du foie et que son absence n'implique pas un désordre exclusivement hépatique.

D'autre part, Lépine a fait observer qu'une dose plus forte de glycogène provoque une glycosurie indépendante de l'état du foie et que la section de la moelle qui inhibe le foie n'empêche pas la phlorizine de produire la glycosurie. Thiel a obtenu la glycosurie phlorizique chez des oies privées de foie.

De plus, dans les examens cliniques faits au moyen du cathétérisme urétéral, on voit, en cas de lésions d'un seul rein, que la glycosurie manque de ce côté mais se produit de l'autre, ce qui prouve bien le rôle du rein.

D'ailleurs, l'existence de troubles hépatiques dans les cas où la gly-

cosurie phlorizique fait défaut est mise en doute par Alexandresco-Dersca, Ciocalteu et Popovici-Lupa (1). Renner (2) a confirmé la valeur de l'épreuve de la phlorizine pour le diagnostic fonctionnel de l'état du rein.

Ajoutons que, suivant Nash et Benedict (3), il y aurait, dans la glycosurie phlorizique, des troubles du métabolisme : soit une impossibilité de combustion dans les tissus ce qu'ils admettent, soit un trouble de la transformation du glucose en acide lactique (Emden, Isaac), soit une inhibition du pancréas par la phlorizine (Ringer).

Le grand intérêt de la glycosurie phlorizique pour la pathologie humaine se rapporte à la question du *diabète rénal* ou plus exactement des glycosuries de cause rénale. R. Lépine, en 1895, avait remarqué que, chez certains glycosuriques, la glycosurie n'était pas en proportion de la glycémie et il avait envisagé la possibilité d'un « élément rénal » dans le diabète. Klemperer (1896), constatant la glycosurie sans hyperglycémie, parlait de diabète rénal, et la glycosurie phlorizique lui paraissait justement en être un exemple. Mais à cette époque, le mécanisme de cette glycosurie était encore bien incertain et, comme je le faisais remarquer avec V. Delamare, s'il ne paraissait pas douteux que la glycosurie phlorizique fût une glycosurie rénale, il n'y avait pas chez l'homme d'observation suffisamment démonstrative en faveur de l'origine rénale d'un véritable diabète, et ce que l'on connaissait, en revanche, c'était l'imperméabilité relative du rein au glucose dans certaines néphrites, que j'avais mise en évidence avec J. Castaigne et Émile Weil.

L'attention étant éveillée sur ce sujet, on nota plusieurs fois chez des malades l'absence de parallélisme entre la glycémie et la glycosurie. Debove proposa le nom de diabète aglycémique pour ces cas où une glycémie normale accompagnait la glycosurie. Mais l'interprétation de ces faits restait obscure et l'on invoquait non seulement un excès de perméabilité du rein au glucose, mais encore la production de sucre par le rein aux dépens des nucléo-protéides, de la jecorine, du sucre virtuel de Lépine.

Actuellement on ne saurait douter qu'il existe un diabète rénal; mais pour en démontrer l'existence en clinique, il importe de vérifier que la glycosurie ne s'accompagne pas d'insuffisance glycolytique et que le seuil rénal du glucose est abaissé, ou plus exactement, selon

1. C. ALEXANDRESCO-DERSCA, V. CIOCALTEU et M. POPOVICI-LUPA, « Note statistique sur la glycosurie phloridzinique », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Bucarest*, 27 juin 1923, p. 107.

Cependant, en une note nouvelle, ces mêmes auteurs déclarent confirmer en partie la théorie hépatique. C. ALEXANDRESCO-DERSCA, V. CIOCALTEU et L. ADLERBERG, « Sur la glycosurie phloridzinique », *Ibid.*, 4 juin 1924, p. 147.

2. A. RENNER, *Zeitschr. f. Urol.*, Bd 16, p. 249.

3. NASH et BENEDICT, *Journ. of biol. Chem.*, sept. 1924, p. 423.

Chabanier (1) qu'il ne suit pas les oscillations de la glycémie, même légères.

1. — SYMPTÔMES. — On a pu, dans certains cas, relever une disproportion très grande entre la glycosurie et la glycémie. Le malade de Debove (2), avec un taux glycémique de 1^{er},80 0/00, avait une glycosurie de 290 grammes en vingt-quatre heures. Kolish et Ruben mentionnent une glycémie de 1^{er},40 avec une glycosurie de 80 à 100 grammes par jour. Dans un cas de Nedinghoff, la glycémie à jeun était de 0^{er},30 0/00 seulement sans glycosurie et, après le repas, de 0^{er},70 avec une glycosurie de 10 0/00.

Le plus souvent, la glycosurie est modérée et ne dépasse guère 10 à 20 grammes par jour. Ordinairement permanente, elle peut cependant cesser à jeun, ce qui tient sans doute à ce que le seuil de l'élimination rénale est relativement élevé. Jacobsen, Knud Faber et Norgaard ont décrit des cas de ce genre sous le nom de glycosuries cycliques alimentaires.

Les ingestions hydrocarbonées ne modifient généralement pas cette glycosurie. Cependant on a vu quelquefois une légère élévation de la glycosurie, dans des observations de Luthje, Naunyn, Bönninger, Weiland, K. Faber, Roger, Tachau. La courbe de l'hyperglycémie provoquée reste également normale.

Ce diabète rénal ne s'accompagne pas du syndrome d'hyperglycémie : on n'y constate, par conséquent, ni polyurie, ni polydipsie, ni polyphagie, ni la fragilité particulière des diabétiques à l'égard des infections.

En revanche, on peut observer des symptômes rénaux, notamment l'albuminurie. Marcel Labbé a vu l'albuminurie orthostatique avec un défaut d'élimination du bleu de méthylène ; Weiland, l'albuminurie et la présence de globules rouges par intermittences dans l'urine ; Lewis et Mosenthal signalent une moindre perméabilité à la phénolsulfonephtaléine.

Le pronostic est essentiellement bénin et les complications du vrai diabète ne sont pas à redouter.

2. — MÉCANISME. — On voit que le diabète glycosique et le diabète rénal, qui est surtout une glycosurie par excès au moins relatif de perméabilité rénale, sont absolument distincts. Pourtant on a fait jouer un rôle à l'excès de perméabilité rénale dans le vrai diabète. Déjà Lépine faisait intervenir un élément rénal dans le diabète. Ambard et Chabanier surtout ont attribué une grande importance à la variabilité du seuil d'élimination dans la glycosurie diabétique. Mais le taux de la glycémie à jeun ne mesure pas exactement, comme Chabanier semble

1. H. CHABANIER, *Du rôle du rein dans le diabète*, Thèse de Paris, 1925.

2. DEBOVE, « Du diabète « aglycémique », *Presse médic.*, 12 déc. 1903, p. 853.

l'admettre, le degré de l'insuffisance glycolytique et il dépend aussi de la valeur des entrées du glucose et de l'accumulation de ce sucre que l'organisme n'utilise pas suffisamment.

Cambridge a trouvé dans le sang une diminution du calcium et il conseille pour le traitement de donner des préparations calciques associées à l'extrait de parathyroïdes. Marcel Labbé a vu diminuer la glycosurie par le traitement calcique (1).

Galambos (2) a noté que l'ingestion de glucose ne provoquait pas d'hyperglycémie exagérée, mais accroissait un peu la glycosurie, et que la phlorizine provoquait une forte glycosurie.

3. — ÉTIOLOGIE. — Les faits cliniques de diabète rénal se rapportent à des catégories étiologiques assez variées.

Il en est qui concernent des affections rénales : telles sont les observations de Klemperer (1896), Naunyn, Luthje (avec une hypoglycémie à 0^{gr},55), Siebke, Roque et Chalier, Marcel Labbé.

D'autres ont trait à des névropathes qualifiés d'hystériques : tels sont deux cas de Lépine.

Langen en a cité chez de jeunes sujets.

Dans un certain nombre d'observations, aucune circonstance étiologique n'est relevée : telles sont celles de Tachau, Weiland, Frank, Slater Lewis et Mosenthal, Roger.

Certaines *glycosuries de la grossesse* ont été attribuées à une origine rénale. Se fondant sur l'absence d'hyperglycémie même provoquée par l'ingestion du glucose, et sur l'hypoglycémie quelquefois constatée, Frank et Nothmann, Cron pensent qu'il y a, dans ces cas, un abaissement du seuil rénal du glucose (3).

Il est vrai qu'on observe parfois aussi dans la grossesse des glycosuries et d'autres glycuries encore, et qu'on a même proposé pour aider au diagnostic de la grossesse des épreuves de glycosurie et de lévulosurie alimentaire (Frank et Nothmann, Nürnberger, Seitz et Sers) et de glycosurie adrénalinique (Roubitschek). Mais la glycosurie phlorizique a pu aussi être provoquée très facilement chez les femmes enceintes avec des doses encore plus faibles que chez le sujet normal et l'on en a aussi tiré un moyen de diagnostic de la grossesse (Kamnitzer et Joseph) (4). Il s'agit alors, par conséquent, d'opérer avec la dose la plus faible qui puisse réussir à produire la glycosurie chez la femme enceinte

1. MARCEL LABBÉ, « Le diabète rénal », *Paris médic.*, 3 mai 1924, p. 417.

2. A. GALAMBOS, *Deut. med. Wochenschr.*, 13 mai 1920.

3. FRANK et NOTHMANN, *Münch. med. Wochenschr.*, 1920, p. 1433; — CRON, « Glycosuria during pregnancy », *Amer. Journ. of obstetr. and gynecol.*, déc. 1920, p. 276.

4. FRANK et NOTHMANN, *Münch. med. Wochenschr.*, 1920, p. 1433; — NUERNBERGER, *Deut. med. Wochenschr.*, 12 sept. 1921, p. 1124; — ROUBITSCHKE, *Klin. Wochenschr.*, 1922, n° 5; — KAMNITZER et JOSEPH, *Ther. der Gegenwart*, sept. 1921, Bd 62.

sans jamais la produire chez le sujet normal. Crainicianu et Goldenberg conseillent d'essayer d'abord la dose de 2 milligrammes : si la glycosurie manque, il n'y a pas de grossesse, si elle se produit, on n'a que 54 0/0 de probabilité ; aussi faut-il recommencer avec 1 milligramme seulement et alors, si la glycosurie fait encore défaut, on s'expose à 53 0/0 d'erreur, de sorte qu'il faut rester dans le doute ; mais si elle survient, la grossesse serait certaine (1).

II

VARIATIONS PATHOLOGIQUES DU TAUX GLYCOSIQUE
DES HUMEURS

A. — Variations de la glycémie.

1. — Hypoglycémie.

L'hypoglycémie n'est pas très fréquente.

Nous avons vu que la phlorizine, en provoquant une glycosurie par excès de perméabilité rénale, abaisse légèrement le sucre sanguin.

Dans la grossesse avec glycosurie légère, une faible hypoglycémie a été signalée par Clogne et par Walthard (0^{gr},81 0/00) (2).

Les *grands efforts musculaires*, en épuisant rapidement les réserves, provoquent l'hypoglycémie, avec des accidents de pâleur, sueurs, trépidations musculaires, collapsus (3). L'hypoglycémie a été constatée chez les coureurs des jeux olympiques après la course (4).

Dans la *maladie d'Addison*, Eppinger, Falta et Rudinger ont observé l'hypoglycémie avec une tolérance exagérée pour le glucose ; expérimentalement ils ont trouvé un peu d'hypoglycémie après la décapsulation. L'hypoglycémie a été notée dans la maladie d'Addison (5) par Porges, par Forschbach et Severin. S. Bernstein, dans 8 cas, a trouvé des taux inférieurs à la normale, de 0^{gr},057 au-dessous. D'autre part,

1. AL. CRAINCIANU et S. GOLDENBERG, « Recherches sur la valeur de la glycosurie phloridzinique dans le diagnostic de la grossesse », *Presse médic.*, 1^{er} mars 1924, p. 191 ; — K. HELLMUTH (*Klin. Wochenschr.*, 3 juin 1922) ne considèrerait pas comme probantes ces diverses épreuves de glycosurie provoquée.

2. WALTHARD, *Zentralbl. f. Gynäkol.*, 1922, p. 1301.

3. BURGER et MARTENS, *Klin. Wochenschr.*, 7 oct. 1924, p. 1860.

4. LEVINE, BURGESS et DERICK, *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 31 mai 1924, p. 1778.

5. O. PORGES, « Ueber Hypoglykämie bei Morbus Addisonii, sowie bei nebenierenlösen Hunden », *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1910, Bd 69, p. 341 ; — S. BERNSTEIN, « Ueber den Blutzuckergehalt bei Addisonischer Krankheit », *Berl. klin. Wochenschr.*, 1911, n° 40.

chez un addisonien, Rosenow et Jaguttis (1922), en injectant de l'adrénaline, ont provoqué l'hyperglycémie. Dans un cas, avec J. Thiers, nous avons vu, après injection d'un milligramme d'adrénaline, au bout d'une heure, le taux du sucre sanguin, qui était bas, à 0^{gr},60, se relever un peu, à 0^{gr},75 0/00; chez ce malade, l'ingestion de 20 grammes de glycose n'amenait, au bout d'une heure et demie et une heure, aucune élévation de la glycémie, ce qui semblait indiquer une hyperglycolyse. Quelque temps avant, dans ce même cas, nous avions dosé, par la technique de Lewis et Benedict, qui donne des chiffres un peu trop forts, 0^{gr},95 (v. p. 620).

Seale Harris (1) a constaté l'hypoglycémie chez quelques sujets qui éprouvaient, environ une heure avant le repas, une violente sensation de faim avec faiblesse, anxiété, refroidissement des extrémités, tremblement, quelquefois vertiges et tendance lipothymique. Le taux du sucre sanguin n'était, pendant l'accès, que de 0^{gr},65 et même dans un cas 0^{gr},47 0/00. L'ingestion d'un peu d'aliments, de fruits, d'eau sucrée calmait ces symptômes et relevait la glycémie. Comme l'inanition n'abaisse pas la glycémie au-dessous de 0^{gr},70, S. Harris fait intervenir une autre cause et invoque une formation exagérée d'insuline, un *hyperinsulinisme*. Cammidge a rapporté des cas analogues.

Dans leurs expériences d'extirpation totale du foie, par un procédé successif, Mann et Magath (2) ont constaté la diminution progressive du sucre sanguin et l'apparition du coma; les accidents cessaient immédiatement par l'injection de glycose dans les veines.

Rappelons que l'effet immédiat de l'insuline est un abaissement rapide de la glycémie et les accidents qui peuvent en résulter sont aussi combattus par l'ingestion ou l'injection de glycose.

Chez un enfant atteint de vomissements incoercibles, Ross et Josephs (3) ont trouvé de l'hypoglycémie.

Steinbrick (4) l'a observée aussi dans l'intoxication par les champignons chez les animaux et a noté, en outre, le bon effet des injections de glycose.

2. — Hyperglycémie.

1, — MÉCANISME. — L'hyperglycémie dépend de deux conditions essentielles : excès d'apport ou insuffisance d'utilisation.

L'excès d'apport de sucre dans le sang peut venir de la source exogène ou de la source endogène.

1. Seale HARRIS, *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 6 sept. 1924, vol. 83; — CAMMIDGE, *Lancet*, 20 déc. 1924.

2. Frank C. MANN et Th.-B. MAGATH, « Studies on the physiology of the liver ». *Arch. of int. Med.*, 15 août 1922, vol. 30, p. 171.

3. ROSS et JOSEPHS, *Amer. Journ. of dis. of children*, oct. 1924, p. 445.

4. STEINBRICK, *Klin. Wochenschr.*, juin 1924, p. 1029.

L'excès de glycose exogène résulte d'une alimentation trop riche en hydrates de carbone. Cet excès était considéré par Cantani comme capable d'aboutir au diabète. Il peut être dû à la transformation anormale de protéiques et de graisses alimentaires en glycose, ce qui ne se voit guère que dans les diabètes graves ; il arrive souvent alors, comme l'a observé Linossier, que la glycosurie diminue à la suite de la réduction totale des aliments.

L'excès de glycose endogène est produit d'abord par une excessive transformation du glycogène en glycose : c'est ce qu'admettait Cl. Bernard pour le diabète en général, opinion combattue ensuite par d'autres observateurs et surtout par R. Lépine et Bouchard. On a, d'ailleurs, trop facilement peut-être, accepté ce mécanisme pour beaucoup d'autres hyperglycémies pathologiques ou expérimentales, telles que celles qu'on observe dans les cirrhoses de foie ou dans les troubles endocriniens.

En second lieu, l'excès de glycose endogène peut résulter d'une transformation de sucre virtuel en sucre immédiat suivant les idées de R. Lépine, ou de sucre protéidique en sucre libre.

L'insuffisance de l'utilisation du glycose est, pour Bouchard et R. Lépine, la cause principale de l'hyperglycémie diabétique. On peut invoquer plusieurs mécanismes.

Il y a d'abord l'insuffisance de la formation du glycogène, l'azoamylie ou la dyazoamylie de Naunyn, rapportée au foie et qui consisterait en une insuffisance glycopexique de cet organe. Suivant Isaac, le glycose ne peut se transformer en glycogène qu'après transformation préalable en un composé énolique voisin du lévulose, et c'est ce composé qui ne peut se former dans le diabète.

Il y a aussi l'insuffisance de la combustion du glycose. R. Lépine avait cru la démontrer en recherchant le pouvoir glycolytique du sang *in vitro* et en constatant sa diminution dans le diabète. Nous avons déjà dit que la technique était peu sûre. Dans des travaux plus récents, Mauriac et Servantie (1921-22) estiment que ce pouvoir glycolytique n'est pas abaissé, mais que ce qui est défectueux dans le diabète, c'est la première attaque du glycose.

Remarquons à ce sujet que la destruction du glycose ne se fait pas probablement dans le sang, mais en dehors de lui, et que la recherche de l'exhalation carbonique montre qu'en effet c'est la combustion rapide du glycose qui manque dans le diabète et dans beaucoup d'autres circonstances pathologiques, ainsi que je l'ai observé. Remarquons aussi que dans ces états où la glyco-régulation est défectueuse, il s'agit d'un trouble qui n'est pas localisé au foie, mais qui porte sur l'ensemble de l'organisme. J'y reviendrai plus loin.

Enfin certains auteurs ont invoqué comme une cause d'hyperglycémie une *modification du glycose sanguin*. Pour Schmiedeberg (1921), le glycose se combinerait avec une substance diabétigène venant de la désintégration des albumines et qui le rendrait inattaquable ; à l'état

normal, cette combinaison serait empêchée par la sécrétion interne du pancréas. L'auteur de cette théorie interprète ainsi certaines glycosuries qui augmentent sous l'influence d'une alimentation carnée.

Plus récemment encore Winter et Smith (1922) ont supposé que le glycose introduit sous deux formes isomères, α et β , par l'alimentation serait inutilisable, inactif, et passerait à un troisième état γ pour devenir actif, c'est-à-dire utilisable. Chez le diabétique, c'est cette transformation qui ferait défaut. Mais en faisant la critique de ces recherches fondées sur les différences de la polarimétrie et du dosage chimique, Mōzotowski conclut qu'il n'y a qu'une forme de glycose dans le sang⁽¹⁾.

L'hyperglycémie a été considérée par Ambard et Chabanier comme une réaction de défense contre l'acétonémie⁽²⁾. Pour que la combustion des graisses se fasse sans laisser de résidus acétoniques, il faut 1 gramme d'hydrates de carbone pour 4 de graisses, comme l'ont établi les recherches de Rubner, Landergreen, Zeller. Quand l'utilisation du glycose est insuffisante, il faut, pour que la combustion des graisses se fasse bien, que la glycémie augmente, afin qu'il y ait plus de sucre brûlé. Il y a, de la sorte, pour chaque sujet, une glycémie critique, au-dessous de laquelle apparaissent dans les urines les corps cétoniques et notamment l'acide diacétique. Chez le sujet normal, la glycémie critique serait de 0^{gr},80 à 0^{gr},85 0/00; chez le diabétique elle pourrait s'élever à 1^{gr},20 et même 7^{gr},50.

On a fait des objections à cette manière de voir. Marcel et Henri Labbé n'assimilent pas l'acétonémie du jeûne et l'acétonémie diabétique. Toutes deux pourtant sont combattues également par l'insuline.

2. — CONDITIONS PATHOLOGIQUES. — Dans les *maladies aiguës*, l'insuffisance glycolytique est très fréquente. C'est un fait que j'ai pu établir, avec Lœper, au moyen des épreuves de la glycosurie alimentaire⁽³⁾ et de la glycosurie par injection sous-cutanée, puis avec G. Desbouis et Léon Binet au moyen de l'exhalation carbonique et de l'hyper-

1. W. MOZOTOWSKI, « Sur la nature du sucre sanguin », Soc. polon. de biol., 14 janv. 1924, C. R. de la Soc. de biol., t. 90, p. 311.

2. Cl. BERNARD (*Lç. sur le diabète et la glycogénèse animale*, 1877, p. 413) considérait l'exagération de la glycémie comme une réaction salutaire.

3. La facilité de la glycosurie alimentaire chez les fébricitants avait été notée par plusieurs auteurs et attribuée à l'insuffisance hépatique : POLL, « Ueber alimentäre Glykosurie bei Fiebernden », *Fortschr. der Med.*, 1896, p. 501; — DE CAMPAGNOLLE, « Ueber alimentäre Glykosurie im Fieber », *Deuts. Arch. f. klin. Med.*, 1898, Bd 60, p. 188; — D. BLEIWEISS, « Ueber alimentäre Glykosurie e Saccharo bei acuter fieberhafte Krankheiten », *Centralbl. f. inn. Med.*, 1900, p. 50; — PATELLA et LODOLI, « Della glicosuria alimentare sperimentale nella pneumonite », *Scim. med.*, 1899, n^o 18, 19 et 20; — P.-F. RICHTER, « Ueber Temperatursteigerung und alimentäre Glykosurie », *Fortschr. der Med.*, 1898, p. 321; « Fieber und Zuckerausscheidung », *Berl. klin. Wochenschr.*, 14 sept. 1903, p. 841; — BUHL, *Zeitschr. f. rat. Heilk.*, 1857, Bd 6; — HUPPERT, *Arch. f. Heilk.*, 1867, Bd 8, p. 331; — BURDEL, « De la glycosurie dans les fièvres palustres », *Union méd.*, 1872; — O. JACOBSON, *Malaria und Diabetes*, Inaug.-Dissert., Kiel, 1896; — KLEMPERER, von Leyden's *Handb. der Ernährungs Therapie*, 1898, Bd 2, p. 407.

glycémie provoquée. Elle subsiste pendant la période fébrile des pyrexies et cesse à la défervescence. Elle n'est pourtant pas en rapport seulement avec l'élévation thermique, car elle se rencontre aussi dans des maladies aiguës apyrétiques.

L'hyperglycémie accompagne habituellement l'insuffisance glycolytique des maladies aiguës. Déjà R. Lépine, dans la pneumonie, avait constaté l'augmentation du sucre sanguin. Kaufmann et Charrin (1893) la mentionnèrent dans l'infection pyocyannique et Roger (1894) dans l'infection charbonneuse, puis R. Lépine (1900) dans l'infection par le staphylocoque doré et, avec Boulud (1910), dans l'infection colibacillaire. Grigaut, Brodin et Rouzaud l'ont notée chez l'homme dans diverses infections aiguës. Je l'ai moi-même observée, avec A. Ribot et Léon Binet, dans la grippe. Cette hyperglycémie cesse très brusquement à la convalescence (1).

On observe en même temps, par l'épreuve de l'hyperglycémie alimentaire, comme l'avait déjà signalé Tachau (2), en 1913, un excès plus fort et plus durable du taux glycémique provoqué par l'ingestion de glycose, comme on le voit en général dans l'insuffisance glycolytique.

P. Mauriac et Le Huc (3) ont noté pendant la convalescence des infections un accroissement passager de la glycémie.

C'est au contraire l'hypoglycémie que Tachau (1911) a observée dans l'ictère catarrhal à forme sévère.

Dans les *atrophies musculaires* très étendues, on pouvait se demander si, la consommation du glycose étant diminuée ainsi que la mise en réserve par suite de la réduction des masses musculaires, il n'en résulterait pas quelque trouble de la régulation du glycose. Avec P. Émile Weil, dès 1898, nous nous étions posé cette question. Plus récemment Janney, Goodhart et Isaacson (4) ont signalé dans la dystrophie musculaire une hypoglycémie qu'ils n'ont pas rencontrée dans le rhumatisme chronique amyotrophique et qu'ils attribuent à une origine endocrinienne. Dans un cas de myopathie primitive, nous n'avons pas trouvé, avec Léon Binet, cette hypoglycémie.

1. R. LÉPINE, Art. « Pneumonie » du *Nouv. Dictionn. de méd. et de chir. prat.*, t. 28, p. 426; — KAUFMANN et CHARRIN, *Arch. de physiol.*, 1893, p. 641; — ROGER, *Ibid.*, 1894, p. 64; — LÉPINE, *C. R. de la Soc. de biol.*, 3 mars 1900, p. 205; — LÉPINE et BOULUD, *Ibid.*, 12 nov. 1910; — FREUND et MARCHAND, *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak.*, 1913, Bd 73, p. 283; *Deuts. Arch. f. klin. Med.*, 1913, Bd 110, p. 123; — F. ROSENTHAL, *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak.*, 1914, Bd 75, p. 99; — FARMAKIDIS, *Riforma med.*, juill. 1913; — GRIGAUT, BRODIN et ROUZAUD, *C. R. de la Soc. de biol.*, 13 juin 1914, p. 91; — BANG, *Der Blutzucker*, Wiesbaden, 1913; — CH. ACHARD, A. RIBOT et LÉON BINET, *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 juin 1919, t. 82, p. 775.

2. H. TACHAU, *Deuts. Arch. f. klin. Med.*, 1911, Bd 104; *Soc. de méd. int. et de péd.*, Berlin, 3 févr. 1913.

3. P. MAURIAC et P. LE HUC, « Sur les variations des hydrates de carbone du sang total au cours des infections », *C. R. de la Soc. de biol.*, 25 juill. 1914, t. 77, p. 438.

4. N.-W. JANNEY, S.-P. GOODHART et V.-I. ISAACSON, « The endocrine origin of muscular dystrophy », *Arch. of int. Med.*, févr. 1918, vol. 21, p. 188.

Dans les *néphrites*, Tachau (1913) a signalé, d'une manière inconstante, l'hyperglycémie alimentaire. Grigaut, Brodin et Rouzaud ont observé l'hyperglycémie habituelle.

D'une façon générale, l'hyperglycémie est fréquente dans les *néphrites chroniques* : c'est ce qui ressort des travaux de Nishi, Neubauer, Frank, Isaac, Weiland, Wiesel et Schur, Haselberg, Farany. Elle résulte d'un trouble de fonctionnement du rein, et aussi, d'après Grigaut, Brodin et Rouzaud, d'un trouble nutritif. Elle ne dépend pas de l'hypertension artérielle comme l'ont montré Janeway et Geyelin. Le sucre libre du sang, d'après Bierry, Rathery et Bordet (1), dépasse rarement 20/00 et, bien que l'azotémie soit en général assez forte, son taux n'est point parallèle à l'élévation de la constante uréo-sécrétoire, ni au taux de l'urée ou de l'azote résiduel du sang. Quant au sucre protéidique, il est augmenté aussi, et, dans les *néphrites aiguës*, son élévation peut avoir une valeur de fâcheux pronostic.

Nous avons vu plus haut que l'*adrénaline*, qui provoque chez le sujet normal l'hyperglycémie et l'insuffisance glycolytique, donne dans le diabète expérimental par extirpation du pancréas, des résultats contradictoires en ce qui concerne l'hyperglycémie. Or chez les diabétiques il en est de même : Veil et Reisert (2) ont trouvé sous son influence une glycémie stable dans un cas de diabète bénin, une hyperglycémie exagérée dans cinq cas graves, une hyperglycémie différée dans six cas de diabète attribué à des lésions nerveuses. J'ai de mon côté observé des résultats variables.

L'*irradiation des cancers* produit, d'après F. Gentil (de Lisbonne) (3), une insuffisance glycolytique décelée par l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée, qu'il attribue à la mise en liberté de protéines.

Avec Feuillié (4), nous avons constaté chez les animaux une hyperglycémie très rapide dans le *choc* peptonique et le *choc* séro-anaphylactique ; avec Léon Binet et Cournand, nous l'avons observée aussi chez l'homme normal après l'injection d'arsénobenzol dans les veines ; mais elle a fait défaut en cas d'insuffisance glycolytique. Elle a été constatée par Medynski et Simonnet (5) dans l'hémoglobinurie paroxystique du cheval.

1. H. BIERRY, F. RATHERY et F. BORDET, « Les variations du taux du sucre libre et du sucre protéidique dans le plasma au cours des *néphrites chroniques* », *Paris médic.*, 13 août 1921, p. 136.

2. W.-H. VEIL et A. REISERT, *Deut. Arch. f. klin. Med.*, mai 1922, Bd 139.

3. F. GENTIL, « Sur le diagnostic précoce des néoplasies malignes par l'hyperglycémie provoquée », *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, déc. 1923, p. 726.

4. Ch. ACHARD et E. FEUILLIÉ, « Variations du taux des albumoses, du sucre libre et de l'acide carbonique combiné dans le sang artériel au cours du *choc* sérique et du *choc* peptonique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 8 avril 1922, t. 86, p. 760 ; — Ch. ACHARD, LÉON BINET et A. COURNAND, *Ibid.*, 1^{er} avril, p. 714.

5. Ch. MEDYNSKI et H. SIMONNET, « Hyperglycémie constatée au cours de l'hémoglobinurie paroxystique a frigore du cheval », *C. R. de la Soc. de biol.*, 26 janv. 1924, t. 90, p. 179.

B. — Variations du glycose dans les sérosités.

D'une façon générale, les variations du taux glycosique sont parallèles dans le plasma sanguin et dans les liquides extravasés, quoique le taux absolu n'y soit pas le même. Cependant, cette règle souffre des exceptions : d'abord dans les transsudats, quand ceux-ci sont très abondants, le sucre s'élève plus lentement que dans le sang après une absorption de glycose, et il baisse aussi plus lentement ensuite ; de plus, dans les exsudats, il est habituel de trouver une diminution notable du glycose par rapport au taux sanguin.

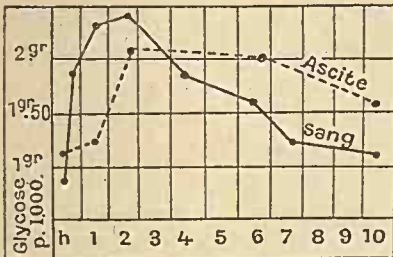


FIG. 94. — Taux du glycose comparé dans le sang et dans le liquide d'ascite après l'ingestion de 150 grammes de glycose, chez un cirrhotique.

On voit que ce taux monte plus vite et plus haut dans le sang et qu'il descend aussi plus vite que dans l'ascite.

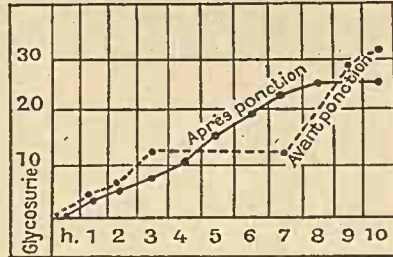


FIG. 95. — Comparaison de la glycosurie provoquée par l'ingestion de 150 grammes de glycose avant et après la ponction d'une ascite cirrhotique.

Après l'évacuation du liquide hydro-pique l'élimination du sucre est plus régulière et moins abondante.

Nous avons indiqué plus haut ces variations du glycose dans les épanchements pathologiques de la *plèvre* et du *péritoine*.

Dans le pus des abcès chauds ou froids, il n'y a souvent pour ainsi dire pas de glycose : c'est ce qui résulte notamment de nos propres recherches (1).

Dans le *liquide céphalo-rachidien* la teneur en glycose diminue au cours des méningites aiguës et l'on en peut même tirer une indication pour le diagnostic (2) : ainsi, tandis que dans la méningite tuberculeuse le glycose est diminué, il est généralement normal ou même augmenté dans l'encéphalite léthargique, sans que cette règle soit absolue.

1. Ch. ACHARD, « Le système lacunaire », *Biol. médic.*, avril 1925, p. 100.

2. J.-A. SICARD et ROUSSEAU-LANGVELT, « Glycométrie du liquide céphalo-rachidien chez l'enfant. Sa valeur dans le diagnostic de la méningite aiguë », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 14 oct. 1904, p. 932.

On ne sait pas très exactement à quoi est due cette diminution. On l'attribue généralement aux microbes de ces exsudats plutôt qu'à leurs cellules. Pourtant j'ai constaté avec G. Marchal l'absence de glycose dans le pus sans microbes d'un abcès de fixation provoqué par la térébenthine. Weissenbach le rapporte aux leucocytes et à leurs ferments⁽¹⁾

III

TROUBLES DE L'UTILISATION DES SUCRES

Les plus intéressants parmi les troubles de l'utilisation des sucres sont ceux qui concernent le glycose. Mais on en connaît aussi quelques autres, quoique bien plus imparfaitement.

A. — Sucres divers et dérivés.

1. — Pentoses.

Les sucres pentatomiques ou pentoses ne sont guère assimilés par l'homme⁽²⁾. Les herbivores les assimileraient assez bien; le chien, d'après Cremer, Bendix et Dieger, assimile en partie le rhamnose. L'homme assimilerait en partie le xylose, l'arabinose et le rhamnose, mais ne formerait pas de glycogène avec ces sucres.

On a signalé chez quelques sujets la **pentosurie**. Il se peut que des pentoses soient formés dans l'organisme : la dégradation des nucléines paraît donner lieu à leur formation.

On a mentionné la pentosurie dans quelques cas de diabète sucré⁽³⁾ ou chez des sujets qui n'étaient point glycosuriques mais qui avaient des diabétiques dans leur famille⁽⁴⁾.

En dehors du diabète, la pentosurie a été observée après l'ingestion

1. R.-J. WEISSENBACH, « Variations de la glycorachie dans les méningites microbiennes et dans les réactions méningées aseptiques; leur signification diagnostique et pathogénique », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 5 déc. 1924, p. 1669.

2. ERSTEIN, *Virchow's Arch.*, Bd 129; — LINDEMANN et MAY, *Deut. Arch. f. klin. Med.*, Bd 56; — FR. VOIT, *Ibid.*, p. 58; — VON IAKSCH, *Zeitschr. f. Heilk.*, Bd 20.

3. KULZ et VOGEL, *Zeitschr. f. Biol.*, 1895, Bd 32, p. 185; — BRAT, *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1902, Bd 47, p. 499.

4. F. BLUMENTHAL, « Die Pentosurie », *Deut. Klin.*, 1902, p. 313; — ROSENFELD *Ibid.*, 1906, n° 44.

de grandes quantités d'oignons par R. Lépine, de vin, de fruits non fermentés par von Iaksch (1). Dans d'autres cas, la cause est indéterminée (2). Bial et Blumenthal, chez un pentosurique, ont constaté la pentosémie, mais le malade brûlait l'arabinose et ni l'ingestion d'hydrates de carbone, ni celle de thymus de veau ne modifiaient la pentosurie.

Dans l'urine des diabétiques on rencontre parfois des sucres inactifs dont la nature est mal déterminée (3).

La distinction des différents pentoses dans l'urine est une opération délicate. Giberton (4), qui a spécialement étudié ce problème, classe les faits publiés en plusieurs groupes :

a) Groupe des pentoses racémiques, où les urines sont inactives sur la lumière polarisée et où se rangent les cas de Blumenthal, Meyer, Bial, Tintemann, Brat, Klercker, Aron, Elliott et Raper, Cammidge, Justin Müller : c'est le *d-l*-arabinose qui paraît le plus souvent constaté ;

b) Groupe du *d*-xylose, probablement du seul *d*-xylocétose, comprenant les cas de Levene et La Forge, de Hiller, de Zerner et Waltuch ;

c) Groupe du *l*-arabinose, correspondant aux cas de Schüler, Luzzati, Rosenfeld, Blumenthal.

La source de ces pentoses, en dehors de l'origine alimentaire, pourrait être dans un vice de la dégradation des acides aminés. Les pentosuriques semblent utiliser les pentoses ingérés comme les sujets normaux, d'après Bial et Blumenthal, Tintemann. Les variations des pentoses dans l'urine, selon ce dernier auteur, sont parallèles à celles de l'azote excrété.

2. — Lévulose et galactose.

Les troubles de l'utilisation du lévulose et du galactose sont encore très mal connus.

1. R. LÉPINE, *Le diabète sucré*, p. 627 ; — Von IAKSCH, *Centralbl. f. inn. Med.*, 1906, n° 6.

2. BIAL et BLUMENTHAL, *Deut. med. Wochenschr.*, 1901, n° 29 ; — SALKOWSKI et JASTROWITZ, *Centralbl. f. die med. Wissensch.*, Bd 1, p. 19 ; — F. MEYER, *Berl. klin. Woch.*, 1901, p. 785 ; — TINTEMANN, « Stoffwechseluntersuchungen bei einem Fall von Pentosurie », *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1905, Bd 58, p. 190 ; — KRAFT, *Apoth. Zeitung*, 1906, p. 611 ; — B. VAS, *Wien. klin. Wochenschr.*, 1908, n° 10 ; — WEIL, *Med. Korresp.-Bl. der Würtemb. Aerzte*, 1907, Bd 50 ; — O. et R. ADLER, *Pfäuger's Arch.*, Bd 110, p. 625 ; — CHOBOLA, *Zeitschr. f. inn. Med.*, 1907, n° 34 ; — BLUM, « Ueber zwei Fälle von Pentosurie », *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1906, Bd 59, p. 244 ; — JANEWAY, *Amer. Journ. of the med. sc.*, sept. 1906 ; — KLERCKER, *Nordiskt med. Ark.*, 1905 ; — LUZZATO, *Arch. di farm. sperim.*, 1902, et *Hofmeister's Beitr.*, 1904, Bd 6, p. 87 ; — FOLLER, *Münch. med. Wochenschr.*, 1908, n° 3.

3. GEELMUYDEN, *Maly's Jahresb.*, 1903, p. 474 ; — F. BLUMENTHAL, « Ueber noch wenig bekannte im Harn nachweisbare Kohlenhydrate », *Charité Annalen*, Bd 23 ; — LEO, *Virchow's Arch.*, 1887, Bd 107, p. 99 ; — ROSENBERGER, *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1907, Bd 88, p. 603, et *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1906, Bd 49, p. 202.

4. A. GIBERTON, *Contrib. à l'étude chimique et biologique de quelques sucres*, Thèse de Paris, juin 1925.

Le plus souvent, comme nous l'avons dit, le lévulose est utilisé dans le diabète, du moins, s'il est donné en petite quantité (1). Cependant on connaît des cas où il l'est incomplètement (2).

Le galactose, toujours moins bien utilisé que le glycose chez l'homme sain, paraît aussi être utilisé à peu près dans les conditions ordinaires chez le diabétique.

Expérimentalement j'ai constaté avec Rouillard l'insuffisance lévulolytique et galactolytique chez le chien immédiatement après la ligature du canal de Wirsung, en même temps que l'insuffisance glycolytique ; mais tous ces troubles sont transitoires ; ils cèdent tous aussi à l'action de l'extrait frais de pancréas. Ensuite on observe, au bout de quelques jours, une augmentation de la tolérance pour les divers sucres assimilables, sans doute par suractivité de la sécrétion interne après arrêt de la sécrétion externe.

Chez l'homme, nous avons constaté avec Desbouis l'insuffisance lévulolytique dans une cirrhose et un cancer du foie, et l'insuffisance galactolytique dans 4 cas sur 20 d'affections hépatiques et 1 maladie d'Addison. Avec Rouillard nous avons trouvé en général l'utilisation normale du galactose dans les lésions de foie, mais aussi l'insuffisance galactolytique, lévulolytique et glycolytique dans une cirrhose hypertrophique avec ictère, l'insuffisance glycolytique dans un cas de foie alcoolique, l'insuffisance galactolytique et lévulolytique sans insuffisance glycolytique dans une cirrhose de Laennec (3).

On a décrit sous le nom de *diabète lévulosurique* (4) un état morbide où la lévulosurie est habituelle.

Au cours de ce diabète lévulosurique, Pierre Marie et Robinson ont signalé un syndrome névropathique, dont ils ont rapporté 3 cas, et qui était caractérisé par un état mélancolique avec idées de crime et de suicide, l'insomnie et l'impuissance.

D'autres observations ont été rapportées où la symptomatologie n'était pas identique. Dans le cas de May (5) la lévulosurie, associée à la

1. KULZ, *Beiträge zur Pathol. und Therapie der Diabetes mellitus*, Marburg, 1874-75 ; — HALE WHITE, *Guy's Hosp. Rep.*, 1893, p. 133 ; — VON LEYDEN, *Deut. med. Zeitung*, 5 et 8 juin 1893 ; — BATTISTINI, *Arch. ital. di clin. med.*, 1897 ; — DE RENZI et REALE, *Sem. medic.*, 1896, p. 444.

2. HAYCRAFT, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1894, Bd 19, p. 137 ; — GRAHAM et LUSK, *Deut. Arch. f. klin. Med.*

3. Ch. ACHARD et G. DESBOUIS, *loc. cit.*, *Arch. de méd. expérim.*, mars 1914, p. 105 ; — J. ROUILLARD, *Études sur l'utilisation des sucres dans l'organisme*, Thèse de Paris, 1919.

4. Pierre MARIE et R. ROBINSON, « Sur un syndrome clinique et urologique se montrant dans le diabète lévulosurique et caractérisé par un état mélancolique avec insomnie et impuissance », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 25 juin 1897, p. 862 ; — R. ROBINSON, « Recherche et signification clinique de la lévulose dans l'urine », *Presse méd.*, 17 sept. 1898, p. 164 ; — SEKEYAN, *Étude sur le diabète lévulosurique*, Thèse de Paris, 1897.

5. R. MAY, « Lévulosurie », *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1896, Bd 67, p. 279.

thique tiré du dépôt urinaire de vaches ayant mangé des feuilles de manguier contenant du jaune indien.

Il est réducteur et se comporte comme le glycose avec la liqueur cupro-potassique, le nitrate d'argent ammoniacal, l'oxyde de bismuth alcalin. Il est dextrogyre alors que les composés conjugués sont tous lévogyres. Il donne avec la phénylhydrazine une osazone fusible à 130-132°.

Comme les pentoses, il donne du furfurole avec l'acide chlorhydrique bouillant. Ses solutions ne sont pas précipitées par le nitrate mercurique, par l'acétate neutre et le sous-acétate de plomb.

Dans l'urine il n'est jamais libre, mais lié à des composés phénoliques, indoliques, scatoliques.

L'urine normale n'en renferme que des traces : 0,03 à 0,04 0/00.

Procédé de Grimbert et Bernier. — A 10 centimètres cubes d'urine on ajoute 5 centimètres cubes d'une solution aqueuse d'acétate mercurique saturée à froid. Filtrer, reprendre 5 centimètres cubes de liquide clair, ajouter 1/2 centimètre cube d'une solution alcoolique de naphtho-résorcine à $\frac{1}{100}$, puis 5 centimètres cubes d'acide chlorhydrique pur. Chauffer quinze minutes au bain-marie bouillant, refroidir vivement dans un courant d'eau, agiter avec 10 centimètres cubes d'éther. S'il y a dans le liquide de l'acide glycuronique, il prend, au lieu de la teinte jaune ou rose, une belle coloration violette.

Mais cette réaction est empêchée par divers corps réducteurs : le glycose d'abord, puis l'essence de cannelle, le chloroforme, l'acide chlorhydrique impur, l'alcool impur. Aussi un résultat négatif est-il sujet à caution.

Pour éviter l'action perturbatrice des corps réducteurs, on peut employer la technique suivante :

Procédé de H. Roger. — Dans un tube de centrifugeur, verser 5 centimètres cubes d'urine, 0^{cm3},2 d'ammoniaque et 2 centimètres cubes de la solution commerciale de sous-acétate de plomb. Compléter avec de l'eau distillée contenant 1 0/0 d'ammoniaque. Le précipité abondant contient tout l'acide glycuronique. Centrifuger, décanter et laver deux fois à l'eau ammoniacale en centrifugeant chaque fois. Délayer le précipité dans 5 centimètres cubes d'eau distillée et verser la bouillie dans un tube à expérience; ajouter 1/2 centimètre cube de la solution alcoolique de naphtho-résorcine à 1 0/0. Entraîner le dépôt resté sur les parois du tube centrifugeur avec 5 centimètres cubes d'acide chlorhydrique pur et verser dans le tube à expérience. Porter au bain-marie à eau bouillante pendant quinze minutes, refroidir et agiter avec 10 centimètres cubes d'éther. S'il y a de l'acide glycuronique, l'éther prend une coloration violette.

On le caractérise facilement par la réaction de Tollens et Rorive à la naphthorésorcine.

Le foie paraît être le lieu de la conjugaison. Dans le jeûne, au bout de quarante-huit heures, les réserves de glycogène étant épuisées, l'acide glycuronique disparaît de l'urine. Le régime lacté diminue la formation des substances capables de se conjuguer avec le glycose et par conséquent diminue aussi la glycuronurie. Mais il suffit de faire avaler au sujet 0^{gr},50 de camphre en cachet, avec des aliments sucrés ou féculents,

pour que l'acide glycuronique reparaisse dans l'urine, ce qui permet d'annuler l'influence du régime. Le salol, le naphthol, l'hydrate de chloral pourraient, d'ailleurs, remplacer le camphre.

La recherche de la *glycuronurie* a été appliquée par H. Roger et Chiray (1) à l'exploration fonctionnelle du foie. L'absence de glycuronurie, surtout après l'épreuve du camphre, doit indiquer un trouble de fonctions hépatiques.

C'est en effet l'absence ou la diminution notable de la glycuronurie qui s'observe en règle générale dans les affections du foie, telles que la cirrhose avancée, le foie cardiaque, les ictères par rétention. En suivant chez un même malade les variations de la glycuronurie, on peut apprécier l'évolution de l'insuffisance hépatique et en tirer une indication pronostique. Après la ligature expérimentale du canal cholédoque chez le chien, on constate immédiatement un accroissement de la glycuronurie, due à ce que les substances toxiques à neutraliser par la glyco-conjugaison augmentent ; puis, la ligature entraînant la disparition du glycogène hépatique, l'acide glycuronique cesse de se former et de passer dans l'urine. C'est aussi ce qu'on observe chez l'homme dans les ictères par rétention et l'ictère catarrhal.

On a fait de sérieuses objections aux résultats fournis par la recherche de la glycuronurie pour des raisons de technique : il y a dans l'urine des substances qui empêchent la réaction (2).

B. — Recherche clinique de l'insuffisance glycolytique.

Les troubles de l'utilisation du glucose, d'après ce que nous savons de son rôle biologique, peuvent théoriquement porter sur sa combustion, sur sa mise en réserve, sur les combinaisons qu'il forme. Il y aurait donc lieu de distinguer des troubles de glycolyse, de glycopexie et de glyco-conjugaison.

A vrai dire, nous ne savons guère distinguer ces différentes sortes de troubles qui nous paraissent, chez les malades, plus ou moins confon-

1. H. ROGER et CHIRAY, « La glycuronurie normale et pathologique. Ses variations dans la cirrhose », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 13 avril 1915, p. 446 ; « La glycuronurie normale et pathologique. Ses variations dans l'ictère par rétention », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 30 avril 1915 ; — P. GAUTIER, « La glycuronurie et ses variations. Un nouveau procédé d'exploration hépatique », *Rev. méd. de la Suisse romande*, 20 mars 1916 ; — CHIRAY et TEXIER, « La glycuronurie normale et pathologique ; ses variations dans l'ictère catarrhal et la pneumonie », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 18 juin 1915, p. 493 ; — BARBIER, « Recherches sur les variations de l'acide glycuronique dans l'urine des atrophiques », *Ibid.*, 17 déc. 1915, p. 1237 ; — JEAN, *La glycuronurie de la grossesse*, Thèse de Paris, 1915.

2. M. BRULÉ, H. GARBAN et A. AMER, « Les causes d'erreur au cours de la recherche de l'acide glycuronique dans l'urine », *C. R. de la Soc. de biol.*, 2 mai 1925, t. 92, p. 1216 ; — VANDOOREN et DESTREE, *Soc. clin. des hôpit. de Bruxelles*, 2 mai 1925.

du. Il y a, d'ailleurs, quelques raisons de penser qu'ils sont le plus souvent réunis. En clinique, les procédés d'exploration dont nous disposons ne permettent pas tous cette distinction, et c'est seulement la combustion, la glycolyse proprement dite que nous pouvons mettre directement en évidence.

L'épreuve de la glycosurie alimentaire a été le premier moyen clinique étudié. Elle marque même une date dans l'histoire de l'exploration clinique, parce qu'elle a été l'origine d'une série d'autres procédés d'examen fonctionnel mis à la portée des cliniciens. Elle consiste à faire ingérer 100 ou 150 grammes de glycose et à rechercher dans les urines fractionnées, successivement émises après cette ingestion, si la glycosurie apparaît. A l'état normal, un homme de poids moyen tolère plus de 150 à 200 grammes de glycose sans avoir de glycosurie. A l'état pathologique, certains malades ont de la glycosurie alimentaire après un repas ordinaire et seulement pendant la période digestive; d'autres n'ont de glycosurie qu'après l'ingestion d'une dose élevée de glycose. On peut, par des épreuves successives avec des doses variées, fixer la limite de tolérance ou limite d'assimilation, appelée encore coefficient d'utilisation du glycose (1). Hofmeister (2) appelle *coefficient d'assimilation* la quantité de glycose au delà de laquelle ce sucre déborde en quelque sorte dans l'urine; en deçà de cette limite, l'utilisation est totale et le coefficient a donc une valeur quantitative. On a pu s'assurer que chaque individu a son coefficient personnel d'utilisation et que le sujet normal utilise, dans les limites de sa tolérance, 97 à 99 0/0 du glycose ingéré.

L'application de la recherche de la glycosurie alimentaire à la clinique a d'abord été faite par Colrat (3), dans le dessein de révéler l'oblitération des vaisseaux portes altérés dans la cirrhose hépatique. Puis R. Lépine (4), s'inspirant des travaux de Cl. Bernard sur la formation du glycogène hépatique, pensa que cette épreuve pouvait renseigner sur l'état fonctionnel des cellules du foie qui forment le glycogène: si le glycose n'était pas suffisamment fixé pour être transformé en glycogène, il passait dans la circulation générale et son excès s'éliminait par l'urine.

On obtient, en effet, avec cette épreuve, des résultats positifs dans un certain nombre de cas de cirrhoses, d'hépatites diverses, d'ictères infectieux bénins, de colique hépatique. On pensa donc que, lorsqu'il y avait des lésions des cellules du foie, comme dans la cirrhose atrophique,

1. WORM-MULLER, « Die Ausscheidung des Zuckers », *Pflüger's Arch.*, 1884, Bd 34, p. 576.

2. HOFMEISTER, *Arch. b. experim. Pathol. u. Phys.*, 1889, Bd 25.

3. COLRAT, *Lyon médic.*, 1875.

4. R. LÉPINE, « Note sur la production d'une glycosurie alimentaire chez les cirrhotiques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 26 févr. 1876, t. 28, p. 54.

et que néanmoins le sucre était utilisé sans passer dans l'urine, il restait un nombre suffisant de cellules en état de fixer le glycogène, alors que, dans les cas où les lésions cellulaires n'étaient pas plus apparentes, mais où la glycosurie se manifestait, les cellules fonctionnaient d'une façon défectueuse.

Cependant on voit encore l'épreuve donner un résultat positif dans des pancréatites chroniques, dans des affections nerveuses et mentales. C'est aussi un résultat positif qu'on a noté dans nombre de circonstances morbides où l'on fait intervenir aujourd'hui les glandes endocrines : la maladie de Basedow, l'opothérapie thyroïdienne, l'injection d'adrénaline, celle d'extrait pituitaire. Dans les maladies aiguës, j'ai montré avec Loeper la grande fréquence de la glycosurie alimentaire.

Tous ces faits permettent de se demander si c'est bien l'insuffisance fonctionnelle du foie que peut révéler l'épreuve de la glycosurie alimentaire. A ces raisons cliniques propres à inspirer des doutes sur cette signification s'ajoutent des faits expérimentaux : la fistule d'Eck, qui supprime fonctionnellement le foie, ne donne pas lieu à la glycosurie alimentaire, d'après Benvenuti et Filippi (1).

J'ai fait ressortir, de plus, avec J. Castaigne (2), la série d'influences qui agissent sur le résultat de l'épreuve, indépendamment de l'état de la cellule hépatique. Dans le long trajet qu'on fait parcourir au glycose pour l'amener du tube digestif au rein, beaucoup d'actes physiologiques interviennent : l'absorption digestive, la fixation par le foie, la circulation et l'utilisation dans l'ensemble des tissus, la perméabilité du rein. Or, nous avons constaté que les troubles de l'absorption digestive peuvent gêner le phénomène, de même que les troubles de la perméabilité rénale, et nous avons attiré l'attention sur le rôle possible qui pourrait revenir à la glycolyse en dehors du foie.

Ce qui faisait aussi qu'au début surtout les résultats de l'épreuve étaient sujets à caution, c'est que les cliniciens n'employaient pas toujours, pour la pratiquer, du glycose, mais d'autres hydrates de carbone, formateurs de glycose en quantité variable : saccharose, amylacés. Or, en pareil cas, il n'est pas sûr que, dans le temps de l'épreuve et d'une façon suffisamment rapide, tout le glycose de ces aliments ait été libéré et absorbé. Avec le saccharose, en particulier, on peut voir, outre la glycosurie, la lévulosurie, le lévulose étant un des produits de l'interversion du sucre dans l'intestin, et la dose de glycose absorbée n'équivaut qu'à la moitié du saccharose ; en outre, on peut voir la saccharosurie par absence d'interversion avant l'absorption, ce qui signifie l'existence de troubles digestifs. Les mêmes considérations sont applicables au lactose, qui se dédouble en glycose et galactose dans l'intestin et qui peut aussi s'absorber en nature et passer tel quel dans l'urine.

1. BENVENUTI, *Clin. med. ital.*, mai 1900. — FILIPPI, *Zeitschr. f. Biol.*, Bd 49 et 50.

2. Ch. ACHARD et J. CASTAIGNE, « L'épreuve de la glycosurie alimentaire et ses causes d'erreur », *Arch. génér. de méd.*, janv. 1898.

Mais le maltose est généralement dédoublé très facilement en 2 molécules de glycose ; toutefois von Noorden aurait constaté qu'il est moins bien toléré par certains sujets.

Frappés des objections qu'on pouvait faire à l'emploi de l'épreuve de la glycosurie alimentaire pour la recherche de l'insuffisance hépatique, certains auteurs ont songé à d'autres sucres assimilables, et proposé de faire avec le lévulose ou le galactose des épreuves calquées sur la précédente.

Le lévulose ⁽¹⁾ a d'abord été essayé par Strauss et par R. Lépine, puis le galactose ⁽²⁾ par Bauer. Les résultats de ces **épreuves de lévulosurie et de galactosurie alimentaire** ont été quelque peu inconstants dans les affections du foie. Aussi nous sommes-nous demandés avec G. Desbouis si ces épreuves n'étaient pas influencées dans une large mesure, comme celle de la glycosurie alimentaire, par l'état de l'assimilation générale et si le passage de ces sucres dans l'urine ne dépendait pas plutôt d'une insuffisance générale de leur utilisation que de leur insuffisante fixation dans le foie. Or, par l'injection sous-cutanée de ces sucres et par leur ingestion, nous avons reconnu que la combustion peut faire défaut, indépendamment de celle du glycose, ou avoir lieu quand le glycose n'est pas utilisé. Comme pour le glycose, une petite quantité seulement du lévulose ou de galactose introduit est immédiatement arrêtée par le foie ; la plus grande partie se répand dans la circulation générale et immédiatement se produit soit une combustion normale, soit, s'il y a

1. R. LÉPINE, « La lévulosurie alimentaire dans ses rapports avec les affections du foie », *Sem. méd.*, 3 avril 1901, p. 105 ; — J. BRUINING, « Zur Frage der alimentären Glykosurie bei Leberkranken », *Berl. klin. Wochenschr.*, 23 juin 1902, p. 587 ; — O. NEUBAUER, *Münch. med. Wochenschr.* 1905 ; — POSSELT, « Moderne Leberdiagnostik in funktioneller und ätiologischer Beziehung », *Med. Klin.*, 1908, p. 1140 ; — V. SABATOWSKI, « Ueber alimentäre Lävulosurie », *Wien. klin. Wochenschr.*, 1908, n° 22 ; — J. CHURMANN, *Bull. of the Johns Hopkins Hosp.*, 1911, vol. 23, p. 10 ; — W. FREY, « Zur Diagnostik der Leberkrankheiten », *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1911, Bd 72, p. 383 ; — H. HOLHWEG, « Zur funktionellen Leberdiagnostik », *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1909, Bd 97, p. 443 ; — FALK et SAXL, « Zur funktionellen Leberdiagnostik », *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1911, Bd 73, pp. 131 et 325 ; — T. ARAI, « Ueber die Funktionsprüfung der Leber mittels Lävulose », *Deut. med. Wochenschr.*, 1914, n° 16 ; — H. SCHIROKAUER, « Zur Funktionsprüfung der Leber. Die alimentäre Lävulose-Hyperglykämie », *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1913, Bd 78, p. 462.

2. R. BAUER, Soc. de méd. int. de Vienne, 18 oct. 1906 ; *Wien. med. Wochenschr.*, 1906, p. 2537 ; « Ueber die alimentäre Galaktosurie », *Deut. med. Wochenschr.*, 1908, p. 1505 ; — POSSELT, « Moderne Leberdiagnostik in funktioneller und ätiologischer Beziehung », *Med. Klin.*, 1908, p. 1140 ; — E. REISS et W. JEIN, « Alimentäre Galaktosurie bei Leberkrankheiten », *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1912, Bd 108, p. 187 ; — R. ROUBITSCHER, « Funktionsprüfung der Leber », *Med. Klin.*, 1912, p. 948 ; « Alimentäre Galaktosurie bei experimenteller Phosphorvergiftung », *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1912, Bd 108, p. 225 ; — FR. WAGNER, « Klinische Untersuchungen über die Bedeutung der verschiedenen Zuckerproben für die Beurteilung der Leberfunktion », *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1914, Bd 80, p. 174 ; — M. HIROSE, « Ueber die alimentäre Galaktosurie bei Leberkrankheiten », *Deut. med. Wochenschr.*, 1912, p. 414 ; — S. ISAAC, « Die Funktionsprüfung der Leber », *Berl. klin. Wochenschr.*, 23 juin 1913, p. 1167 ; — H. WÖRNER, « Alimentäre Galaktosurie und Lävulosurie », *Deut. med. Wochenschr.*, 1914, n° 18.

insuffisance lévulolytique ou galactolytique, le rejet de ces sucres par l'urine.

Après avoir reconnu avec J. Castaigne les imperfections de l'épreuve de la glycosurie alimentaire, j'ai cherché, avec P.-Émile-Weil (1), quelle part les autres tissus que le foie pouvaient avoir dans l'utilisation du glycose à l'état morbide. Pour mettre le foie hors circuit, nous avons injecté le glycose sous la peau et nous avons recherché s'il passait dans l'urine. En évitant au sucre la traversée du foie, nous n'avions plus à nous préoccuper de l'absorption digestive, ni des fonctions hépatiques. On savait, d'ailleurs, par les expériences de F. Voit (2), qu'on peut, chez un sujet normal, injecter de très grandes quantités de glycose sans aucune glycosurie. Expérimentalement, pour provoquer la glycosurie, il faut par le tube digestif introduire en glycose $\frac{1}{200}$ du poids du corps,

tandis que dans les veines, les séreuses, le tissu sous-cutané, $\frac{1}{1200}$ suffit.

J'ai moi-même, avec Clerc, injecté en une fois sous la peau une soixantaine de grammes de glycose sans amener son passage dans l'urine. Avec Émile Weil, j'ai reconnu que la faible dose de 10 grammes, injectée sous la peau ou plutôt en plein muscle, chez un homme de poids moyen, est suffisante pour donner à l'épreuve une valeur clinique, car elle permet d'obtenir la glycosurie chez certains malades.

Comme le foie était mis hors de cause, ou du moins ne pouvait intervenir que d'une manière indirecte dans cette épreuve de la *glycosurie par injection sous-cutanée*, ce qu'elle révélait chez certains malades, c'était non un trouble hépatique, mais un trouble général de la nutrition atteignant l'utilisation du glycose dans l'ensemble de l'organisme. Cette insuffisance glycolytique générale, nous l'avons constatée chez des diabétiques guéris en apparence, dont la glycosurie avait disparu par le régime; nous l'avons trouvée chez des sujets qui n'étaient point diabétiques et n'avaient pas de glycosurie spontanée et qu'on pouvait considérer comme atteints de diabète fruste, soit secondaire à un diabète franc, devenu fruste par effacement de la glycosurie, soit fruste d'emblée par absence initiale de glycosurie, et représentant alors un état prédiabétique, ou plus exactement un stade préglycosurique du diabète. Nous avons aussi noté cette insuffisance glycolytique dans des états morbides assez disparates et dans des cachexies. Puis avec

1. Ch. ACHARD et Émile WEIL, « L'insuffisance glycolytique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 29 janv. 1898; « Diabète fruste », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 18 févr. 1898, p. 149; « Contrib. à l'étude de l'insuffisance glycolytique », *Ibid.*, 15 avril, p. 327.

2. Fr. VOIT, « Untersuchungen über das Verhalten verschiedenen Zuckerarten im menschlichen Organismus nach subcutaner Injection », *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1897, Bd 58, p. 533.

Loeper (1), je l'ai constatée dans les maladies aiguës où elle existe pendant la période fébrile des infections pour cesser ordinairement à la défervescence; elle n'est pourtant pas sous la dépendance directe de la fièvre, car elle peut se rencontrer dans des maladies aiguës apyrétiques.

Au lieu de chercher dans l'urine le sucre non utilisé, on peut le chercher dans le sang; aujourd'hui surtout que le dosage peut en être fait, grâce aux microméthodes de Benedict-Lewis et de Folin et

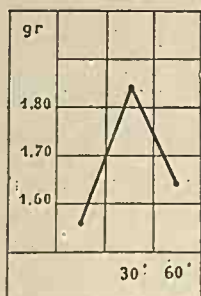


FIG. 96. — Dosage du sucre sanguin avant, puis trente et soixante minutes après l'ingestion de 20 grammes de glycose; l'hyperglycémie tend au bout d'une heure vers son chiffre de départ. Cirrhose de Laennec, sans insuffisance glycolytique (ACHARD et L. BINET).

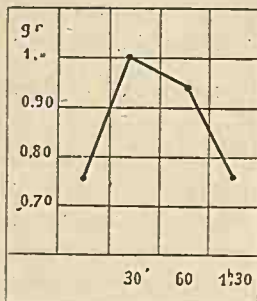


FIG. 97. — Insuffisance thyro-génitale (même technique). L'hyperglycémie reste très au-dessus du point de départ une heure après l'ingestion du glycose et n'y revient qu'au bout de une heure et demie (ACHARD et L. BINET).

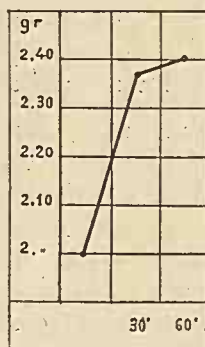


FIG. 98. — Cancer de l'utérus (même technique). L'hyperglycémie provoquée par l'ingestion de 20 grammes de glycose persiste encore une heure après l'ingestion (ACHARD et L. BINET).

Wu, sur de petites quantités. C'est ce que Gilbert et Baudouin (2) ont imaginé de faire: chez le sujet sain, la glycémie, après ingestion de 150 grammes de glycose, s'élève mais retombe assez vite à son taux de départ, tandis que chez certains malades, elle monte davantage et reste plus longtemps élevée. Le coefficient glycémique de cette épreuve

$\frac{\text{glycémie 1 heure après}}{\text{glycémie initiale}} = 1,35$ à l'état normal; mais il dépasse souvent 2 à l'état pathologique, dans les affections du foie et dans le diabète. Aussi Gilbert et Baudouin ont-ils proposé cette épreuve de l'hyperglycémie pour apprécier l'insuffisance hépatique et le degré du diabète.

1. Ch. ACHARD et M. LOEPER, « L'insuffisance glycolytique étudiée particulièrement dans les maladies aiguës », *Arch. de méd. expériment.*, janv. 1901, p. 127.

2. A. BAUDOIN, *Étude sur quelques glycémies. La glycémie expérimentale*, Thèse de Paris, 24 déc. 1908, n° 116.

Puis Tachau observa que cette épreuve donnait des résultats positifs dans le diabète et dans les maladies fébriles. Mais ce sont surtout des auteurs américains⁽¹⁾ qui, à l'aide des microméthodes de dosage, ont développé les applications cliniques de cette épreuve de l'hyperglycémie provoquée; je l'ai employée avec A. Ribot et Léon Binet en la comparant à d'autres procédés dont je parlerai plus loin. On a reconnu, avec cette épreuve, les troubles de l'utilisation du glycose sous l'influence de certains produits endocriniens, et, en somme, on n'est pas plus en droit de la considérer comme l'indice d'un trouble hépatique que l'épreuve de la glycosurie alimentaire, ou celle de la glycosurie par injection sous-cutanée. On peut, sous l'action d'une même cause pathologique et suivant le degré de cette action, voir se produire au maximum la glycosurie spontanée, ou seulement la glycosurie provoquée par ingestion ou injection sous-cutanée, ou encore, au minimum, l'hyperglycémie provoquée aussi par ingestion ou par injection.

Au lieu de donner pour cette épreuve 100 ou 150 grammes de glycose, ce qui produit parfois des vomissements ou de la diarrhée et gêne l'absorption, j'ai proposé avec Ribot et Léon Binet de donner seulement 20 grammes : les différences de la glycémie sont suffisamment nettes et le temps de l'épreuve est abrégé⁽²⁾.

Toutes ces épreuves cliniques sont fondées sur la production d'une hyperglycémie qui résiste à la régulation plus qu'à l'état normal, car la glycosurie n'est que le reflet de l'hyperglycémie. Mais l'hyperglycémie peut aussi bien venir d'une insuffisante mise en réserve que d'une insuffisante combustion du glycose. Et si toutes ces épreuves mettent bien en évidence un trouble de la régulation et de l'utilisation du glycose, elles ne distinguent pas entre l'insuffisante formation de glycogène et l'insuffisante glycolyse.

On ne peut évidemment chez l'homme apprécier la formation du glycogène comme l'a fait P. Ehrlich à la clinique de Frerichs, en ponctionnant le foie au trocart pour prélever un peu de son parenchyme, ce qui lui avait permis de constater dans le diabète l'absence presque complète de glycogène après un repas riche en féculents.

C'est donc l'état de la combustion du glycose qu'il faut rechercher pour faire cette distinction.

Des deux produits terminaux de cette combustion, l'eau est en telle quantité dans l'organisme et s'élimine par tant d'émonctoires qu'il serait vain de rechercher celle qui provient du glycose introduit dans une épreuve clinique. Mais l'acide carbonique peut être plus facilement

1. CUMMINGS et PINESS, *Arch. of internal. Med.*, mai 1917; — HAMMANN et HIRSCHMANN, *Ibid.*, nov. 1917; — WILLIAMS et HUMPHREYS, *Ibid.*, mai 1919.

2. On fait aussi quelquefois cette épreuve de l'hyperglycémie provoquée avec un repas de riz (150 grammes) : c'est ce qu'on appelle l'épreuve japonaise de SAKAGUCHI (*Journ. of biochem.*, Tokyo, 1922).

apprécié, parce qu'il s'élimine presque exclusivement par les poumons et ne s'accumule guère dans le sang ni les autres humeurs. C'est ce qu'a fait Hanriot (1) en 1893. Comparant chez le sujet normal et chez le diabétique le quotient respiratoire après un repas riche en hydrates de carbone, il vit chez le sujet normal ce quotient s'élever à l'unité, comme c'est la règle physiologique en cas d'utilisation intégrale du glucose, tandis que chez le diabétique il restait bas. Reicher (2), répétant cette expérience vingt ans plus tard (1913), trouva que chez le sujet normal le quotient montait de 0,71 à jeun à 0,97 après ingestion de 100 grammes de sucre et, chez le diabétique, de 0,69 à jeun à 0,84 seulement après cette ingestion. Ajoutons que Magnus-Lévy et Lafon ont observé dans le diabète l'abaissement du quotient sans que sa valeur descendit cependant au-dessous de 0,70. Signalons aussi que Voit a vu dans le diabète l'exhalation carbonique diminuer après une alimentation mixte, tandis que Robin et Binet admettent dans cette maladie un surcoût d'absorption d'oxygène et d'exhalation carbonique.

L'expérience d'Hanriot avait ce grand intérêt de prouver que dans le diabète la combustion du glucose est imparfaite et de s'opposer à la théorie en faveur depuis Cl. Bernard, qui faisait surtout dépendre le diabète d'une excessive production de glucose dans le foie. Mais c'était une véritable expérience de laboratoire qu'on ne pouvait guère appliquer à la clinique pour les besoins du diagnostic.

J'ai tenté cette application avec G. Desbouis (3) en employant pour la récolte des gaz de la respiration un appareil à soupapes de Tissot, permettant la respiration buccale, mais nécessitant l'occlusion des narines. Un spiromètre nous fournissait la mesure du débit respiratoire, et nous dosions les gaz expirés à l'aide de l'appareil de Haldane. En réalité, cette technique un peu imparfaite ne permettait guère une détermination précise du quotient respiratoire. Ce que nous obtenions surtout, c'était la concentration de l'acide carbonique dans l'air expiré, d'autant plus que le dosage de l'oxygène ne donnait pas une entière sécurité et que l'occlusion du nez n'était pas chez quelques sujets sans provoquer des irrégularités respiratoires. Mais on sait que, sans considérer la mesure du quotient, l'introduction de glucose dans l'organisme fait très rapidement monter à l'état normal l'exhalation carbonique. Or c'est ce qui apparaissait d'une façon très évidente avec cette technique, en injectant dans le sang 20 grammes de glucose ou

1. M. HANRIOT, « Sur l'assimilation du glucose chez l'homme sain et chez le glycosurique », *Arch. de physiol.*, 1893, p. 247.

2. REICHER, Soc. de méd. int. et de péd. de Berlin, 3 mars 1913.

3. Ch. ACHARD et G. DESBOUIS, « Recherche clinique de l'insuffisance glycolytique par l'étude du quotient respiratoire », *C. R. de la Soc. de biol.*, 22 févr. 1913, t. 74, p. 385; « Recherches sur l'utilisation des sucres à l'état pathologique. *Arch. de méd. expériment.*, mars 1914, p. 105.

plus simplement en faisant ingérer à jeun 40 grammes de ce sucre : au bout de 30 à 45 minutes l'ascension de l'acide carbonique était très manifeste.

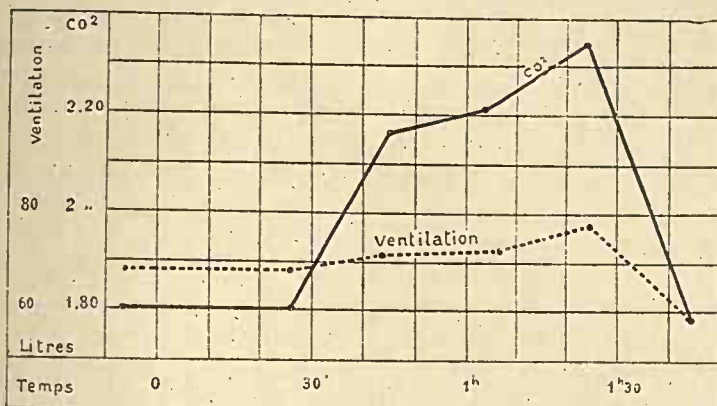


FIG. 99. — En pointillé, la ventilation pulmonaire; en trait plein, la quantité de CO₂, exprimée en litres, éliminée en dix minutes. On voit sur cette courbe, l'intensité des combustions respiratoires s'élever trente minutes après l'absorption de 20 grammes de glucose (sujet normal) (ACHARD et BINET).

Depuis la guerre nous avons pu perfectionner la technique de cette épreuve de l'*exhalation carbonique* en employant les masques usités

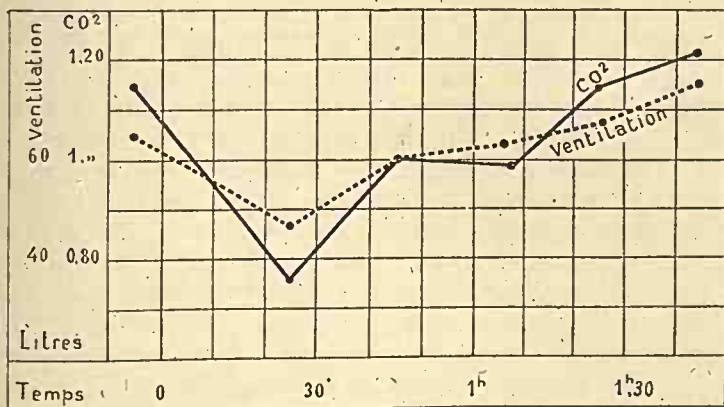


FIG. 100. — Épreuve du glucose chez un diabétique sans acidose (insuffisance glycolytique). L'exhalation carbonique s'abaisse, au lieu de monter dans le délai normal (ACHARD et BINET).

contre les gaz de combat et particulièrement l'appareil de Tissot. Ces masques étanches permettent à la respiration de conserver son type normal. Avec Léon Binet (1) nous avons ainsi mesuré l'exhalation car-

1. Ch. ACHARD et Léon BINET, « Recherche clinique de l'insuffisance glycolytique par les échanges respiratoires », C. R. de la Soc. de biol., 10 juin 1922, t. 87, p. 52; *Examen fonctionnel du poumon*, Paris, 1922.

bonique par kilogramme et par heure et nous avons pu nous assurer que les faits antérieurement observés avec G. Desbouis concordaient avec ceux que nous avons obtenus avec la technique nouvelle.

On a, d'ailleurs, proposé divers perfectionnements de cette technique et l'on peut dire que les données ainsi recueillies concordent généralement.

L'ascension presque immédiate de l'exhalation carbonique, qui s'observe à l'état normal (1), fait défaut dans le diabète, en règle générale, et même on voit fréquemment cette exhalation diminuer plus ou moins,

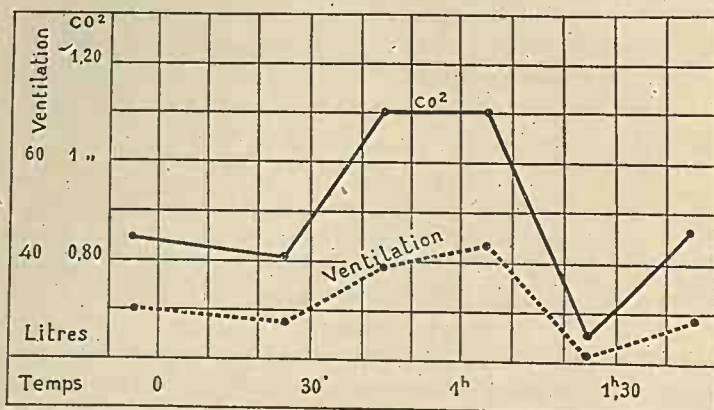


FIG. 101. — Épreuve du glycose chez un diabétique en période d'acidose (combustion respiratoire). On voit s'élever l'exhalation carbonique dans le délai normal (ACHARD et BINET).

puis remonter. Il arrive ensuite que, tardivement, l'ascension puisse se produire. Ces caractères, qui dénotent un trouble de l'utilisation, peuvent se rencontrer même chez des diabétiques dont la glycosurie a disparu. Ils peuvent aussi chez quelques-uns manquer et l'utilisation paraissant normale, on peut parler de guérison. D'autre part, dans l'acidose diabétique, nous avons vu, avec Léon Binet, l'exhalation carbonique monter comme à l'état normal (fig. 101), cause d'erreur qu'il importe de signaler et dont la raison n'est pas complètement élucidée.

On ne peut guère admettre que le glycose introduit chez le diabétique acidotique soit brûlé comme chez le sujet normal ; il est peu vraisemblable aussi de supposer que le glycose produise dans le sang une acidité qui dégagerait de l'acide carbonique, de sorte qu'on est conduit à penser que c'est peut-être la combustion des corps cétoniques à la faveur de l'apport de glycose qui provoque l'accroissement rapide de l'acide carbonique exhalé (2).

1. Von MERING et ZUNTZ, *Pflüger's Arch.*, Bd 32.

2. D'après I. NITZESCU et S. COSMA (« L'insuline et les oxydases du muscle », *Soc. roum. de biol.*, 8 mars 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 90, p. 1077), la réaction du bleu de méthylène indique que l'insuline active l'oxydation de l'acide β -oxybutyrique et de l'acide pyruvique.

Le défaut d'accroissement de l'acide carbonique exhalé se rencontre encore en dehors du diabète, chez ces sujets qui semblent sur la voie du diabète, dans ces états que nous avons appelés avec Émile Weil le diabète fruste. Il se voit également, mais d'une façon passagère, dans les maladies aiguës et dans certains cas d'affections chroniques, telles que la tuberculose et le cancer où il ne paraît pas très rare. Il s'observe dans divers troubles hépatiques et n'est pas exceptionnel dans les cirrhoses.

Les troubles des glandes endocrines le produisent : nous en reparlerons à propos du diabète. Mais il est facile de provoquer chez l'homme d'une façon tout à fait passagère ce trouble de l'exhalation carbonique, révélateur d'insuffisance glycolytique, par l'injection d'adrénaline ou par celle d'extrait d'hypophysé.

Pour terminer cette revue des procédés employés pour déceler les troubles de l'utilisation du glycose, je dois encore mentionner les recherches de Magne (1) : remarquant que l'utilisation du glycose épargne la destruction des protéiques, il a proposé d'apprécier la glycolyse dans l'organisme vivant en étudiant l'élimination azotée après l'ingestion de glycose. F.-X. Gouraud (2) avait observé déjà des faits de ce genre et j'avais moi-même, avec Émile Weil, relevé des cas d'augmentation de l'urée dans l'urine au cours des diurèses provoquées par l'introduction de différents sucres. Ce procédé ne paraît pas très fidèle pour la recherche de l'insuffisance glycolytique.

Ce qui ressort de l'ensemble de ces recherches, c'est d'abord que le trouble de l'utilisation du glycose n'est pas localisé dans le foie et que les diverses épreuves proposées pour le reconnaître en clinique n'ont pas la signification d'une recherche de l'insuffisance hépatique.

En second lieu, le trouble de l'utilisation du glycose est un trouble général, qui a son champ d'action dans l'ensemble de l'organisme. Le pancréas, le foie, d'autres organes encore peuvent prendre une part grande ou petite à sa production, mais c'est dans la totalité des humeurs et des tissus que l'utilisation est défectueuse.

En outre, il résulte des recherches que j'ai faites avec G. Desbouis et Léon Binet que les différentes épreuves cliniques dont nous avons donné ci-dessus l'indication fournissent toutes des résultats qui concordent dans leur ensemble. L'épreuve de la glycosurie alimentaire, celle de la glycosurie par injection sous-cutanée, celle de l'hyperglycémie provoquée, celle de l'exhalation carbonique se montrent généralement d'accord, de sorte que toutes paraissent aptes à l'exploration clinique de ce trouble régulateur.

1. H. MAGNE, « Mesure du pouvoir glycolytique par l'étude de l'élimination azotée », *C. R. de la Soc. de biol.*, 3 mai 1913, t. 74, p. 947.

2. F.-X. GOURAUD, « Variations de l'uréogénie sous l'influence de la glycosurie alimentaire provoquée », *C. R. de la Soc. de biol.*, 15 nov. 1902, p. 967.

En ce qui concerne la nature de ce trouble, il s'agit bien certainement d'une combustion défectueuse, mais probablement aussi d'un défaut de la mise en réserve. Toutefois cela ne veut pas dire que l'organisme atteint de ce trouble soit complètement incapable d'utiliser le glycose en le brûlant ou en formant du glycogène; car on trouve encore du glycogène chez les diabétiques et ces malades peuvent brûler du sucre, mais ils le brûlent moins vite et sans doute moins bien. Même dans les cas où l'exhalation carbonique s'abaisse aussitôt après l'ingestion de glycose, on peut voir se produire plus tard une forte augmentation de l'acide carbonique exhalé, correspondant à une combustion tardive. Ce qui paraît surtout manquer dans le désordre nutritif que j'entends sous le nom d'insuffisance glycolytique, c'est donc l'impossibilité pour l'organisme d'allumer la flambée de sucre que fait un organisme normal à la moindre surcharge glycosique de son sang.

On ne sait pas non plus sur quel stade de l'utilisation du glycose porte ce trouble nutritif.

Winter et Smith (1) ont admis qu'il s'agirait d'une incapacité de transformer le glycose α et β en glycose γ seul utilisable. D'autres recherches ont été défavorables à cette hypothèse (2). Pourtant Lunds-gard et Holboell concluent que le diabétique ne peut transformer le glycose α - β en néo-glycose, premier stade de l'utilisation. Pour A. Fleisch (3), c'est l'impossibilité de la transformation en lactacido-gène qui est l'élément essentiel du trouble régulateur.

Enfin, un dernier point mérite d'être noté : c'est que l'aptitude à l'utilisation des différents sucres assimilables non seulement n'est pas quantitativement équivalente, mais est qualitativement différente dans certains états morbides. J'ai pu m'assurer avec Émile Weil, Loeper, G. Desbouis, J. Rouillard, Léon Binet, que l'insuffisance glycolytique ne s'accompagne pas en général d'insuffisance lévulolytique ou galactolytique et que réciproquement celles-ci peuvent se rencontrer indépendamment de la première. La maladie peut ainsi dissocier le pouvoir d'utilisation des différents sucres, comme s'il y avait pour chacun de ces sucres un processus d'*utililisation spécifique* et probablement un ferment spécifique.

Les diverses épreuves cliniques propres à révéler l'insuffisance glycolytique sont surtout des procédés qualitatifs. Elles se prêtent mal à

1. L.-B. WINTER et W. SMITH, « On the nature of the sugar in blood », *Journ. of physiol.*, 1923, vol. 57, p. 100; « Some evidence for the existence of polysaccharids in the blood of diabetics », *Ibid.*; « On a enzyme responsible for alteration of the rotatory power of glucose and fructose », *Ibid.*; « On the effect of insulin on the nature of the blood sugar », *Ibid.*; « A note on the nature of the blood sugar », *Brit. med. Journ.*, 26 mai 1923, p. 894.

2. W. MOZOTOWSKI, « Sur la nature du sucre sanguin », *Soc. polon. de biol.*, 14 janv. 1924. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 90, p. 311.

3. A. FLEISCH, *Schweizer. med. Wochenschr.*, 4 déc. 1924, Bd 54.

la mesure du trouble d'utilisation. Cette mesure nécessite des examens d'une plus longue durée.

Il serait tout à fait insuffisant, pour cette mesure, de comparer seulement les entrées et les sorties de glycose, car le glycose introduit en nature ou sous forme d'aliments formateurs de glycose, est, partiellement et en proportion variable, mis en réserve à l'état de glycogène ou même de graisse. De plus, quand on provoque la glycosurie ou qu'on l'exagère chez un diabétique, elle n'est pas exactement proportionnelle à la quantité d'hydrates de carbone introduits. Il n'est pas rare, comme je l'ai remarqué avec Émile Weil, de voir chez un diabétique l'injection sous-cutanée de quelques grammes de glycose suivie d'une ascension de la glycosurie hors de proportion avec la faible dose injectée.

Aussi, pour établir un bilan valable de l'utilisation des hydrates de carbone, convient-il de mettre les sujets à un régime fixe, maintenu de trois à huit jours.

F. Rathery conseille de déterminer le coefficient d'assimilation du glycose, qui est la quantité maxima de glycose introduit sans apparition de glycosurie. Dans cette recherche, il importe, d'ailleurs, de surveiller le sujet, car certaines influences modifient le coefficient, qui est abaissé, en particulier, par le travail musculaire, les maladies intercurrentes, l'excès d'alimentation carnée. On peut employer un procédé rapide, en mettant le malade à un régime fixe, privé d'hydrates de carbone, jusqu'à cessation de la glycosurie s'il y en a, puis en y ajoutant 100 grammes de pommes de terre qui forment 20 grammes de glycose, et en augmentant cette quantité jusqu'à l'apparition de la glycosurie. Ou bien on emploie un procédé lent qui consiste à instituer un régime fixe avec 800 grammes de pommes de terre et à diminuer progressivement ensuite, de 100 grammes chaque fois, cette quantité, par périodes de cinq jours, jusqu'à cessation de la glycosurie.

Outre cette exploration générale de l'utilisation hydrocarbonée, on peut faire une exploration particulière et déterminer le coefficient d'utilisation des différentes sortes d'aliments hydrocarbonés. Ses variations sont individuelles, certains sujets tolèrent particulièrement bien le lactose du lait, ou les amyloses des pommes de terre, des haricots.

Enfin Bierry et Rathery ont proposé de rechercher l'utilisation du glycose sous la forme de sucre protéique. L'indice glycémique de tolérance est la quantité de sucre libre et protéique du plasma veineux correspondant à la ration maxima d'hydrocarbonés qui peut être ingérée sans glycosurie. Le dosage du sucre libre et protéique dans le sang doit être fait à jeun, douze heures au moins après un repas. Le sujet doit être mis au régime fixe pendant huit jours et la glycosurie, si elle existait, doit avoir disparu; puis on réintroduit progressivement les hydrates de carbone dans la ration.

C. — Variétés éticologiques et cliniques des troubles de l'utilisation du glycose.

1. — Hyperglycolyse.

Si l'insuffisance glycolytique est le trouble le plus fréquent et le mieux connu des désordres pathologiques de l'utilisation des hydrates de carbone, on a signalé pourtant un trouble inverse, l'excès de l'utilisation du glycose, ou hyperglycolyse.

Dans le *syndrome adiposo-génital*, attribué naguère à des troubles de la sécrétion hypophysaire, on a vu l'augmentation de la tolérance des hydrates de carbone. Mouriquand (1) rapporte le cas d'une fille de dix ans pesant 58 kilogrammes, qui n'eut pas de glycosurie après avoir pris 150 grammes de glycose. Cushing et Goetsch, chez un adulte, n'ont obtenu qu'une très faible glycosurie après l'ingestion de 400 grammes de glycose.

Dans la *maladie d'Addison*, la tolérance exagérée du glycose a été signalée en même temps que l'hypoglycémie (p. 595) par Eppinger, Falta et Rudinger. Dans un cas, avec J. Thiers, nous n'avons vu, après ingestion de 20 grammes de glycose, aucune élévation de la glycémie au bout d'une demi-heure et une heure ; chez ce malade, il y avait de l'hypoglycémie (0^{sr},60 0/00) et l'injection d'un milligramme d'adrénaline ne produisait au bout d'une heure qu'un peu d'augmentation du taux glycémique (0^{sr},75) (2). L. Pollak (3), avec des doses de 1 mgr,5 et 2 milligrammes d'adrénaline, n'a pas obtenu de glycosurie.

Inversement, j'ai noté, avec G. Desbouis, dans 2 cas de maladie d'Addison, l'insuffisance glycolytique, accompagnée une fois d'insuffisance galactolytique.

2. — Hypoglycolyse. — Le syndrome d'hyperglycémie.

Si l'insuffisance glycolytique est fréquente en pathologie, elle est bien souvent latente et décelable seulement pour le clinicien par des recherches spéciales.

1. G. MOURIQUAND, « Le syndrome adiposo-génital de l'enfant », *Congr. de l'Assoc. franç. de pédiatrie*, oct. 1913.

2. Dans un autre cas, où manquait l'hypotension (la tension artérielle à l'appareil de Pachon était de 15-7), la glycémie à jeun était de 0^{sr},70 0/00 et une demi-heure après l'ingestion de 20 grammes de glycose elle ne s'éleva qu'à 0^{sr},80, pour retomber une heure après à 0^{sr},75. L'injection d'un milligramme d'adrénaline, faite alors que le malade n'était pas à jeun et avait une glycémie à 0^{sr},95, ne la modifia pas.

3. L. POLLAK, « Untersuchungen bei Morbus Addisonii », *Wien. klin. Wochenschr.*, 1910, p. 865.

Dans les états morbides que l'on réunit sous le nom de diabète, les symptômes sont nombreux, leur pathogénie est complexe et l'insuffisance de la glycolyse intervient sans nul doute dans l'explication de plusieurs d'entre eux.

On ne saurait nier que l'*hyperglycémie* ne résulte pour une large part de l'insuffisante utilisation du glucose, encore qu'il ne semble pas y avoir de proportion directe entre le degré de l'hyperglycémie et celui du défaut d'utilisation.

L'hyperglycémie a pour conséquence la *glycosurie* quand elle dépasse le seuil de l'excrétion rénale du glucose. Elle entraîne aussi, par un phénomène régulateur, une ingestion supplémentaire d'eau, c'est-à-dire la *polydipsie*, pour rétablir le taux glycémique au degré normal, et la polydipsie entraîne à son tour la *polyurie*.

D'autre part, l'hyperglycémie a pour autre effet l'élévation du taux glycosique des liquides lacunaires et la surcharge glycosique de tous les milieux internes, ce qui nuit vraisemblablement aux fonctions cellulaires, du moins quand elle se prolonge, et crée peut-être une cause de dystrophie.

L'insuffisante utilisation du glucose, d'autre part, prive l'organisme d'une partie de la valeur énergétique des hydrocarbonés introduits par l'alimentation, et concourt ainsi, sans en être l'unique condition, à rendre compte de l'*amaigrissement* et de la *polyphagie* (1).

Enfin, l'on ne peut guère douter que, chez nombre de diabétiques, d'autres causes de dystrophie n'existent, tantôt liées à la cause même qui engendre l'insuffisance glycolytique, tantôt associées simplement à cette cause, et de ces dyscrasies relèvent certains troubles observés avec plus ou moins de fréquence dans le diabète.

I. — SYMPTÔMES FONDAMENTAUX DU DIABÈTE SUCRÉ.

Parmi les symptômes fondamentaux du diabète sucré, la *glycosurie* a passé pendant longtemps pour le principal, et c'était même sur son degré et sa continuité qu'on se fondait pour porter le diagnostic et souvent le pronostic (2).

La RECHERCHE DU GLYCOSE dans l'urine peut être faite par des méthodes variées. Elle nécessite quelques précautions, non seulement pour

1. Chabanier a émis une conception particulière du syndrome : dans le diabète et surtout le diabète maigre, le seuil de l'élimination rénale du glucose ne suit plus exactement, comme à l'état sain, les variations de la glycémie. Lorsque celles-ci se produisent sous l'influence des repas, il en résulte une déperdition de sucre, entraînant l'autophagie ; celle-ci, par la désassimilation des tissus musculaires et adipeux, engendre des corps cétoniques si la glycémie est au-dessous de la glycémie dite critique. II. CHABANIER, *Du rôle du rein dans le diabète*, Thèse de Paris, 1925.

2. J. CASTAIGNE et Léon BINET, « Séméiologie de la glycosurie », *Encyclop. franç. d'urologie*, t. VI, 1923.

décèler de petites quantités de glycose quand la glycosurie est faible, mais aussi pour éviter la confusion avec certaines autres substances, normales ou accidentelles, de l'urine.

Nous ne sommes plus au temps où les premiers observateurs du diabète sucré reconnaissaient la présence du sucre au goût de l'urine. Mais certains diabétiques remarquent que leur urine attire particulièrement les mouches, les chiens, ce qui peut servir de signe révélateur, ainsi que la consistance poisseuse de l'urine et les taches blanches qu'elle laisse en séchant sur les pantalons et autres étoffes des vêtements ou sur le linge des malades.

Les réactions chimiques sont les plus courantes. On emploie surtout la *réduction* des sels de cuivre et la formation d'oxydure. Au préalable il est utile de déléquer l'urine soit avec le sous-acétate de plomb, soit avec le réactif de Patein. Le premier permet d'éliminer des corps réducteurs tels que l'acide urique, l'acide urochloralique, les matières colorantes. Mais il laisse dans l'urine la créatinine et il a l'inconvénient d'entraîner une partie du glycose. Le réactif de Patein élimine l'acide urique et la créatinine.

Il faut savoir que les corps réducteurs autres que le glycose peuvent exister en quantité assez appréciable dans certaines urines : ce sont notamment les urates, la créatinine, l'acide glycuronique, les corps qui résultent de l'élimination du camphre, du chloral, du phénol, du gaïacol.

La *fermentation* par la levure de bière est un autre moyen de mettre en évidence la présence du glycose dans l'urine. Elle donne lieu à la formation d'alcool éthylique avec dégagement d'acide carbonique qu'on recueille à la partie supérieure de l'éprouvette renversée dans laquelle on pratique cette réaction.

Le *polarimètre* est un instrument de recherche qualitative et surtout de dosage.

La formation d'une *osazone* est un procédé très précis pour caractériser les divers sucres qui peuvent passer dans l'urine et les distinguer d'après la forme des cristaux et leur point de fusion.

Le **TAUX** de la glycosurie est des plus variables suivant les cas. Une glycosurie forte atteint 300 grammes de glycose par jour. On peut voir bien davantage: 1.000 grammes, et même plus, mais il s'agit de malades dont le régime n'est pas strict. Avec un régime exempt d'hydrates de carbone, on voit des diabétiques excréter encore 100 grammes de glycose par jour.

La glycosurie varie dans son **RYTHME**. Elle subit l'influence des repas, s'exagérant pendant la période digestive, surtout quand ces repas comportent des aliments hydrocarbonés. Il y a des glycosuries intermittentes qui n'apparaissent qu'à l'occasion des repas.

Nombre de conditions influencent la glycosurie. Elle s'exagère sous l'action du surmenage, des émotions. Les infections intercurrentes

l'augmentent quelquefois ; ou bien, au contraire, les maladies aiguës la diminuent en restreignant l'alimentation. Les troubles intestinaux, la tuberculose et le cancer font de même. Les néphrites peuvent diminuer l'excrétion du glycosé. Le travail musculaire modéré, qui accroît l'utilisation du glycosé, peut atténuer aussi la glycosurie.

La glycosurie n'est pas en rapport constant avec la glycémie. Nous avons vu, en effet, que l'état du rein intervient dans l'élimination du sucre et que le seuil de l'excrétion du glycosé est mobile. Chabanier⁽¹⁾, qui a beaucoup étudié les variations de ce seuil et qui leur attribue un très grand rôle dans toute l'histoire pathologique du diabète, a constaté que le traitement du diabète par le régime pauvre en hydrates de carbone et par l'insuline diminue les écarts du seuil par rapport à la glycémie ; il attribue ce fait à ce que ce traitement régularise la glycémie, la nivelle en quelque sorte, en l'empêchant de subir de grandes oscillations dans le cours d'une même journée, comme on en voit chez les diabétiques non traités. C'est surtout dans le diabète maigre, où la glycémie est le plus variable, qu'il a constaté que le seuil suit mal les oscillations de la glycémie. Si le régime et l'insuline accroissent, chez le diabétique, la tolérance pour les hydrocarbonés, c'est, d'après lui, parce qu'ils exercent sur le seuil une action régulatrice et parce que l'élément rénal joue un rôle important dans le diabète.

On voit, en somme, que ce défaut d'adaptation du seuil à la glycémie, qu'on peut considérer comme un des éléments du trouble de la régulation du glycosé, est surtout accentué dans le diabète grave et non traité.

La **polyurie** est généralement en rapport avec la glycosurie, mais ce rapport n'est qu'approximatif. D'après Bouchard, une polyurie de 2 litres correspondrait à une glycosurie de moins de 50 grammes par jour ; de 3 à 4 litres, à une glycosurie de 50 à 150 grammes ; de 4 à 25 litres à une glycosurie de 150 à 1.500 grammes.

Mais on peut voir de fortes glycosuries sans polyurie marquée. Naunyn a rapporté un cas où 2 litres d'urine éliminaient 180 grammes de sucre. C'est aux cas de ce genre que Frank appliquait la dénomination de *diabetes decipiens*.

Très variable suivant les cas, la polyurie des diabétiques atteint souvent 3 et 4 litres. Il est exceptionnel qu'elle monte à 15 ou 20 litres et même 28 litres comme chez un malade de Bence Jones.

Les urines sucrées sont généralement pâles et limpides. Malgré leur apparence et contrairement à ce qui a lieu dans le diabète insipide ou polyurie simple, elles ont une densité forte, de 1.030 et 1.050. Bouchardat avait établi une relation entre la densité des urines et la glycosurie, en vue de faire de celle-ci un dosage approximatif.

1. H. CHABANIER, *Le rôle du rein dans le diabète*, Thèse de Paris, 1925.

Dans les glycosuries extrêmes, le glycose est éliminé à sa concentration maxima qui est évaluée à 150 0/00.

Il va de soi qu'une polyurie abondante nécessite des mictions fréquentes. Aussi la *pollakiurie* est-elle assez souvent un indice révélateur du diabète.

Dans son rythme, la polyurie du diabète sucré est surtout diurne, parce que les malades boivent principalement le jour. Mais des causes circulatoires et rénales peuvent modifier ce rythme et, dans les diabètes graves, le maximum de la polyurie peut être nocturne.

La *polydipsie* est fréquemment un des premiers signes et l'indice révélateur du diabète. Elle s'accompagne de symptômes qui traduisent le trouble qu'elle est destinée à combattre, c'est-à-dire la déshydratation de l'organisme, occasionnée par l'hyperglycémie et par l'effort régulateur qui tend à diluer le sucre sanguin par un appel d'eau du système lacunaire dans le système vasculaire. Ces symptômes sont notamment la sécheresse de la bouche, la sécheresse des téguments qui sont le siège d'une desquamation furfuracée ; ils sont surtout accusés dans le diabète consomptif.

La polydipsie des diabétiques est en rapport avec les ingestions hydrocarbonées. A. Bouchardat avait calculé qu'un diabétique ingérant par jour 1 kilogramme de fécule boit 7 litres d'eau et rend 8 litres d'urine.

La *polyphagie* s'observe surtout chez les grands glycosuriques qui ne suivent pas de régime. Toutefois, nombre de malades qui restent de petits diabétiques sont néanmoins de gros mangeurs. La faim, d'ailleurs, n'est pas toujours proportionnée au besoin.

L'*amaigrissement* peut être un signe révélateur du diabète, notamment chez l'enfant, surtout quand elle contraste avec l'augmentation de l'appétit.

Il faut, d'ailleurs, distinguer entre l'amaigrissement thérapeutique et l'amaigrissement pathologique. Chez les obèses gros mangeurs atteints de diabète, le régime restreint et pauvre en hydrates de carbone entraîne un amaigrissement salubre, en même temps qu'une diminution de la glycémie et de la glycosurie. L'amaigrissement pathologique survient chez les diabétiques dont le régime est mal réglé, dont la ration est insuffisante ou renferme une proportion trop forte d'hydrates de carbone par rapport aux autres substances alimentaires. Il s'observe aussi, en dépit du régime, dans le diabète consomptif, qu'il caractérise. La tuberculose, quand elle s'associe au diabète, facilite cet amaigrissement. Naunyn cite un cas de perte de 10 kilogrammes en un mois ; Bouchardat, un amaigrissement de 24 kilogrammes.

L'*hyperthermie* se constate quelquefois dans le diabète, mais à un

degré léger, la température n'étant que de 0°,25 à 1°,5 au-dessous de la normale. Au cours des maladies aiguës intercurrentes, certains diabétiques n'ont que peu de réaction fébrile.

Beaucoup de diabétiques se fatiguent facilement et ressentent une *asthénie* qui souvent contraste avec les apparences d'une bonne santé et un teint floride. Aussi une telle discordance doit-elle toujours faire soupçonner et rechercher la glycosurie. Cette asthénie est surtout prononcée dans le diabète consomptif. Une de ses formes est l'impuissance génitale, signe parfois précoce du diabète.

Le *défaut de résistance* de l'organisme dans le diabète est depuis longtemps connu. Les traumatismes se réparent lentement, ce qui a conduit, autrefois surtout, les chirurgiens à l'abstention opératoire. Les infections aussi prennent souvent une extension plus grande, une gravité plus forte, une durée plus longue. On sait combien les diabétiques sont sujets aux furoncles et aux anthrax, aux suppurations, à la pneumonie, aux gangrènes, aux infections bucco-dentaires.

C'est à ces *infections* secondaires que se rapportent la plupart des lésions cutanées et muqueuses qui compliquent si fréquemment le diabète.

Parmi les accidents cutanés du diabète (*diabétides*), le prurit est très fréquent, au point d'être considéré comme un signe révélateur. Accompagné de sécheresse de la peau, il est localisé ou se généralise.

Dans le premier cas, c'est particulièrement aux régions où le tégument est en contact avec l'urine sucrée qu'il se limite : chez la femme, à la vulve, il provoque des érosions de grattage ; chez l'homme, il siège au gland, au prépuce, au scrotum. Souvent il accompagne des lésions cutanées et muqueuses : phimosis, urétrite chez l'homme, métrite du col, vaginite chez la femme, eczéma dans les deux sexes, troubles qu'on englobe sous la dénomination de diabétides génitales.

L'urticaire, l'eczéma, l'herpès ne sont pas rares dans le diabète. Il en est de même du xanthome, qu'on rattache aujourd'hui à l'hypercholestérolémie.

On peut voir aussi des érythèmes angio-neurotiques.

La fréquence des *furoncles* est considérable chez les diabétiques.

Von Noorden l'évaluait à $\frac{1}{10}$ et même $\frac{1}{4}$ des cas. L'*anthrax* s'observe souvent aussi.

Les lymphangites se développent avec une grande facilité. L'érysipèle, les suppurations de même.

La *stomatite* est très commune dans le diabète. La bouche est sèche, la langue rouge ou couverte d'enduits et fissurée : c'est la langue en carton de von Noorden. On voit parfois la langue pileuse, qu'on rapporte à une origine parasitaire. L'acidité de la salive, à laquelle on attribuait autrefois les accidents buccaux du diabète, est très incons-

lante. Mais on peut trouver parfois du sucre dans la salive (1).

Les *gangrènes* surviennent chez les diabétiques sous des formes très variées, de sorte qu'il n'y a pas, comme le feraient croire certaines descriptions, *une* gangrène diabétique.

Certaines gangrènes multiples de la peau sont consécutives à des ecchymoses ou des bulles : elles sont généralement bénignes, comme l'ont remarqué Marchal (de Calvi) et Kaposi.

Des eschares de décubitus se développent facilement et se compliquent de décollements et phlegmons.

La gangrène symétrique des extrémités a parfois, mais rarement, été signalée chez des diabétiques.

C'est aux membres inférieurs, et surtout aux pieds, que siègent le plus souvent les gangrènes des diabétiques. Elle peuvent évoluer comme la gangrène dite sénile, par artérite, et rester sèches, momifiantes, donnant lieu aux symptômes classiques de la thrombose artérielle. Mais elles prennent très facilement la forme humide, plus grave et envahissante.

Certaines de ces gangrènes peuvent être rapportées à des lésions artérielles, mais celles-ci ne sont pas constantes. Il en est de même des lésions nerveuses. On ne saurait douter que les petites excoriations cutanées, très fréquentes au pied, ne s'infectent facilement chez les diabétiques et deviennent la porte d'entrée d'une infection gangréneuse.

Parmi les localisations de la gangrène, il y a lieu de citer la gangrène de la verge, observée particulièrement à la suite de l'opération du phimosis.

Les auteurs classiques ont dépeint les gangrènes des diabétiques sous les couleurs les plus sombres. Rarement, d'après ces descriptions, la gangrène se limitait et la cicatrisation se faisait. Le plus souvent la gangrène, sous la forme humide, s'étendait, parfois par à-coups (sphacèle successif de Marchal), et la mort survenait en peu de jours (forme foudroyante). L'amputation était indiquée, précoce et haute.

Aujourd'hui le pronostic s'est amélioré : on peut enrayer la gangrène avec le sérum antigangréneux, transformer la forme humide en forme sèche par l'élévation du pied au-dessus de 45°, désinfecter les tissus morts par l'embaumement au baume du Pérou, stimuler la vitalité des tissus voisins par les douches d'air chaud. On peut abaisser la glycémie à la fois par le régime et par l'insuline. De cette manière, la gangrène se limite et les indications opératoires se trouvent renversées. L'intervention chirurgicale peut attendre, sa nécessité devient moins fréquente ; on peut la faire plus tard, alors que les conditions locales

1. FLECKSEDER, « Der gemischte Speichel des Menschen »; *Zeitschr. f. Heilk.*, 1906, Bd 50; — F. RATHERY et Léon BINET, « La salive chez les diabétiques », *Presse médicale*, 1^{er} mai 1920, p. 263.

et générales se sont améliorées ; on peut la limiter davantage et la borner à une opération de propreté⁽¹⁾.

Les gangrènes des muqueuses et des viscères chez les diabétiques se voient sous la forme de noma, d'angine gangréneuse, de gangrène du poumon. Celle-ci est une des complications les plus redoutables du diabète. Elle peut prendre la forme aiguë, avec hémoptysies. Il est rare qu'elle ait une marche subaiguë ou même qu'elle tende à devenir chronique, comme Naunyn en a cité des cas. On a remarqué que souvent, dans la gangrène pulmonaire des diabétiques, l'expectoration est peu fétide : cette particularité tiendrait, suivant Ramond, à ce que les acides lactique et acétique résultant de la fermentation du sucre seraient peu favorables aux microbes anaérobies, et, d'après Kuhn, à ce que les bacilles de la putréfaction, dans un milieu sucré, attaquent d'abord le sucre plus facilement assimilable, avant d'attaquer les albumines dont les produits de désintégration engendrent la fétidité.

Complication toujours grave, la gangrène pulmonaire dans le diabète est le plus souvent mortelle. R. Lépine en cite un cas de guérison. J'en ai moi-même observé un exemple chez un malade que j'ai traité par le sérum antigangréneux.

Il est probable que, chez les diabétiques, la gangrène pulmonaire peut être due à des embolies putrides provenant d'un foyer initial, mais qu'elle résulte aussi d'une infection venue par les bronches.

La *pneumonie* n'est pas rare au cours du diabète. Elle débute ordinairement d'une manière insidieuse, par de la dyspnée, des crachats rouillés, plutôt que par un point de côté. Il est des cas où elle prend une forme foudroyante qui tue en vingt-quatre ou quarante-huit heures.

La *tuberculose pulmonaire* est très fréquente dans le diabète. Souvent latente, elle s'observe chez les diabétiques de tout âge et non seulement dans le diabète consomptif, mais dans des diabètes en apparence bénins. Lancereaux la croyait plus fréquente dans la forme du diabète maigre, qu'il appelait pancréatique. Mais on peut la trouver aussi dans des formes florides. Selon les descriptions classiques, la tuberculose des diabétiques est insidieuse dans son début et sa marche ; elle élève peu la température, ne provoque pas de sueurs et ne donne lieu qu'à peu d'expectoration. C'est, suivant l'expression de Pidoux, une tuberculose sèche et froide ; mais elle marche rapidement. Toutefois nombre de cas cliniques s'écartent de ce schéma classique. On voit des formes lentes, aboutissant à la formation de cavernes avec fièvre hectique et température élevée. J'ai observé des formes très

1. Voir sur ce sujet : Ch. ACHARD, *Clin. médic. de l'hôpil. Beaujon*, 2^e série, 1925, « Les gangrènes des diabétiques », p. 119.

prolongées et très fébriles en même temps. Rénon a décrit une forme hémoptoïque.

La *fièvre typhoïde* chez les diabétiques⁽¹⁾ est ordinairement plus grave ; on a noté des hémorragies intestinales abondantes, et la mort par coma dans les deux tiers des cas.

Les infections aiguës aggravent souvent aussi le diabète lorsqu'elles guérissent. Pendant leur évolution, il est vrai, la glycosurie diminue, par suite de la diète. Il est des cas où elle augmente⁽²⁾, ce qui est dû à ce que l'infection diminue le pouvoir glycolytique de l'organisme. Plus curieux sont les faits exceptionnels où le diabète aurait disparu à la suite d'une pneumonie⁽³⁾, d'une fièvre typhoïde (Yourtchenko)⁽⁴⁾.

L'*insuffisante capacité de réaction* dont l'organisme des diabétiques est affligé à l'égard des infections a été diversement expliquée.

O. Bujwid⁽⁵⁾ avait étudié l'effet des injections de glycose sur l'infection par le staphylocoque doré ; il avait conclu que le sucre injecté favorisait la suppuration. Karlinski et Ferraro avaient confirmé ses recherches. Mais Grawitz et de Bary, Steinhaus, Herman contestaient ce fait⁽⁶⁾. J. Nicolas (de Lyon)⁽⁷⁾ entreprit alors de nouvelles expériences qui ne furent pas très concluantes, mais dont il ressort néanmoins que l'injection sous-cutanée de glycose facilite la production d'une suppuration locale par le staphylocoque introduit soit au même point, soit dans le sang. D'après Th. Smith, le streptocoque n'est guère influencé par le sucre. H. Kayser estime que la virulence du staphylocoque est affaiblie quand le taux du glycose dans les milieux de culture atteint 2 0/0. Selon Grossmann, le staphylocoque et le streptocoque s'atténuent dans un milieu sucré, mais une culture de ces microbes, diluée dans l'eau sucrée, produit plus facilement un abcès⁽⁸⁾. On pourrait donc conclure, semble-t-il, qu'une

1. EBSTEIN, *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1881, Bd 30, p. 20 ; — VON ENGEL, *Prag. med. Wochenschr.*, 15 juill. 1891 ; — L. RÉNON, *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 4 déc. 1903, p. 1376 ; — MARFAN et ISCOVESCO, *Ibid.*, 29 janv. 1904, p. 71.

2. VON NOORDEN, *Die Zuckerkrankheit*, Berlin, 1901 ; — MOHR, *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1901.

3. K. GLAESSNER, *Wien. klin. Wochenschr.*, 1906, n° 29.

4. N.-P. YOURTCHENKO, *Vralchebnoïé Délo*, 15 mars 1922.

5. O. BUJWID, « Traubenzucker als die Ursache des Eiterung über *Staphylococcus aureus* », *Centralbl. f. Bakter.*, 1888, Bd 4, p. 577 ; — KARLINSKI, *Ibid.*, p. 580 ; — FERRARO, *Riv. clin. e terap.*, 1889.

6. GRAWITZ et DE BARY, *Virchow's Arch.*, 1887, Bd 108, p. 77 ; — STEINHAUS, *Étiol. der akuten Eiterungen*, Leipzig, 1889 ; — M. HERMAN, « De l'influence de quelques variations du terrain organique sur l'action des microbes pyogènes », *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1891, p. 243.

7. J. NICOLAS, « Influence du glycose sur le pouvoir pyogène et la virulence du *Staphylococcus pyogenes aureus* », *Arch. de méd. experim.*, 1896, p. 332.

8. Th. SMITH, « Ueber die Bedeutung der Zuckers in Kulturmedien für Bakterien », *Centralbl. f. Bakter.*, 1895, Bd 18, p. 3 ; — H. KAYSER, « Einwirkung des Traubenzuckers auf *Staphylococcus pyogenes* », *Zeitschr. f. Hyg. und Infect.*, 1902, Bd 40, p. 21 ; — GROSSMANN, *Ueber Gangrän bei Diabetes mellitus*, Berlin, 1900.

proportion de sucre un peu élevée ne facilite pas la culture des microbes pyogènes et ne développe pas leur virulence. J'ai moi-même observé autrefois, avec Lannelongue, que, dans des milieux additionnés de sucre candi, le staphylocoque doré perdait sa propriété chromogène. Mais il semble aussi que l'injection d'une solution sucrée un peu forte dans le tissu sous-cutané affaiblit la résistance de ces tissus à l'infection. C'est ce que confirme, d'ailleurs, l'observation. Chez l'homme, quand on injecte sous la peau une solution sucrée un peu forte, de grandes précautions d'asepsie sont nécessaires pour éviter un phlegmon.

C'est donc à la fragilité des tissus plutôt qu'à la virulence des microbes que paraît être imputable l'aggravation des infections par la surcharge des humeurs en glycose.

On peut remarquer, d'ailleurs, que dans le diabète l'excès de glycose dans les humeurs dépasse rarement de 4 0/00 le taux normal, de sorte que la nutrition et la virulence des microbes ne peuvent guère éprouver de modifications d'une certaine ampleur. Par contre, la surcharge habituelle de ces humeurs en glycose — et peut-être d'autres substances encore par le fait de l'utilisation défectueuse de ce corps — altère la nutrition des éléments et diminue leur défense contre les infections.

Si, le plus souvent, le diabète est aggravé par les maladies intercurrentes et spécialement les maladies infectieuses, on a cité, d'autre part, des cas exceptionnels où l'utilisation du glycose s'est trouvée, au contraire, améliorée à la suite de ces maladies. Rosenberg⁽¹⁾ en a rapporté des exemples : trois fois pour la tuberculose pulmonaire et une fois pour la pleurésie purulente. Naunyn et Joslin avaient fait des observations analogues. Joslin attribuait cette amélioration à l'amai-grissement provoqué par la maladie surajoutée, la quantité d'insuline produite par l'organisme du diabétique devenant alors suffisante pour les besoins d'un sujet moins pesant ; mais dans les cas de Rosenberg le poids des malades n'avait point diminué.

II. — ALTÉRATIONS HUMORALES DANS LE DIABÈTE SUCRÉ.

Les altérations des humeurs dans le diabète sont multiples.

La principale est l'excès de glycose.

Dans le sang, l'*hyperglycémie* est constante, si l'on met à part le diabète rénal. C'était déjà l'opinion de Cl. Bernard, mais l'on sait aujourd'hui que l'excès de glycose n'est pas toujours aussi important qu'on le croyait et que le taux de ce sucre est souvent inférieur à celui de 3 0/00 que Cl. Bernard estimait nécessaire pour entraîner la glyco-

1. M. ROSENBERG, *Klin. Wochenschr.*, 22 janv. 1925.

surie. D'après Orville Rogers (1916), la moyenne du taux glycémique dans le diabète serait de 2^{gr},60 0/00. Mais on a cité des cas d'hyperglycémie considérable : 8 grammes (Rathery), 10^{gr},60 (R. Lépine), 13 grammes (Baudouin).

Le sucre en excès dans le sang est du glycose. Mais on peut trouver accidentellement d'autres sucres. Boulud a signalé la maltosurie dans un cas de diabète grave après une abondante ingestion de pain. Gailard et Fabre (1917) ont constaté la maltoso-glycose-dextrinurie après une commotion par obus. Le passage de ces hydrates de carbone dans l'urine suppose leur présence dans le sang.

On a beaucoup discuté sur la répartition du sucre entre les divers éléments constituant le sang. R. Lépine et Boulud, chez un diabétique, ont trouvé 3^{gr},84 0/00 dans le plasma de 66 grammes de sang, et 2^{gr},80 0/00 dans les globules qui formaient 24 grammes de ce poids. Mais nous avons vu quelle incertitude règne encore sur la répartition exacte du glycose entre le plasma et les globules dans le sang normal et vivant, et quelles difficultés présente cette recherche.

Le sucre protéidique ne subit souvent qu'une faible augmentation dans le sang des diabétiques, d'après Rathery et Gruat : il est ordinairement au taux de 0^{gr},80 à 1 gramme 0/00 ; mais il monte quelquefois à 1^{gr},50 et même plus de 2 grammes (1).

L'hyperglycémie diabétique varie chez le même malade sous des influences variées.

L'alimentation joue un grand rôle dans ces variations. L'épreuve de l'hyperglycémie alimentaire montre que l'accroissement du taux glycémique ainsi provoqué est bien plus fort et plus prolongé que chez le sujet exempt d'insuffisance glycolytique.

On s'est demandé si la nature des aliments hydrocarbonés avait une influence sur l'élévation de la glycémie. Menke (1914) (2), en comparant sous ce rapport la farine d'avoine et celle de froment, n'a pas constaté de différence.

Ce n'est pas seulement l'ingestion d'hydrates de carbone qui accroît la glycémie : celle de graisse et celle de viande peuvent aussi, dans certains cas, l'élever, comme l'a vu Rolly.

Les émotions peuvent augmenter l'hyperglycémie des diabétiques. De même certains médicaments et l'adrénaline.

Rosenbloom (3) a observé une diabétique dont la glycosurie et l'acidose reparaissaient à chaque menstruation.

1. E. GRUAT et F. RATHERY, « Le sucre protéidique chez les diabétiques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 12 juin 1920, p. 896.

2. MENKE, « Ueber den Verhalten des Blutzuckers bei Kohlenhydratkuren und über den Wert der Blutzuckersbestimmungen für die Therapie des Diabetes », *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1914, Bd 114, p. 109.

3. J. ROSENBLUM, *Journ. of the Amer. medic. Assoc.*, 18 juin 1921.

Sans aller jusqu'à considérer, avec Cl. Bernard (1), l'hyperglycémie comme un « phénomène essentiellement réparateur et salutaire », L. Ambard estime qu'elle joue un rôle compensateur, capable d'atténuer dans une certaine mesure le trouble de l'utilisation du sucre : pour utiliser du glycose en certaine quantité, le diabétique a besoin de maintenir l'hyperglycémie à un certain niveau.

On a cherché dans le degré de l'hyperglycémie, à jeun et préalablement à la mise au régime, un élément de pronostic du diabète. Chez des malades suivis au moins cinq ans, et à l'exclusion des autres maladies intercurrentes, Malmros (2), à la clinique de Petren, a trouvé que tous les malades ayant plus de 2^{gr},70 de glycose par litre de sang ont succombé.

Lorsque survient dans le diabète l'acétonémie, ou mieux l'acido-cétose, l'hyperglycémie est ordinairement très forte : on peut trouver 7 grammes de glycose 0/00 dans le coma diabétique. L'ingestion d'hydrates de carbone et de bicarbonate de soude, comme l'ont montré Epstein et Falta, diminue alors l'hyperglycémie. L'insuline est également efficace, encore que dans certains cas elle agisse plus vite et mieux sur l'acido-cétose que sur l'hyperglycémie (voir p. 688).

Ambard et Chabanier (3) ont signalé dans le diabète l'augmentation de ce qu'ils appellent la *glycémie critique*, c'est-à-dire le taux glycémique avec lequel apparaît l'acétonurie quand on réduit progressivement les hydrates de carbone de la ration en maintenant une quantité fixe de graisse, ce qui s'obtient en faisant ingérer chaque jour le coagulum de 3 litres de lait. Selon ces auteurs, cette glycémie critique mesurerait la valeur de l'utilisation du glycose, ce taux critique, au-dessous duquel apparaît l'acidose, serait de 0^{gr},80 à 0^{gr},85 0/00 à l'état normal et monterait à 1^{gr},20 et au delà dans le diabète. Mais on a fait des objections à cette interprétation. Les seuls dosages de l'acide acétylacétique et de l'acétone, utilisés généralement pour la recherche de l'acido-cétose, n'en donnent pas la mesure si l'on n'y joint celui de l'acide β -oxybutyrique, plus compliqué, d'ailleurs. Quand on augmente la glycosurie par l'ingestion d'hydrates de carbone, on ne voit pas toujours diminuer l'acido-cétose. D'autre part, chez certains diabétiques, on peut observer la disparition simultanée de l'acido-cétose et de l'hyperglycémie par la réduction de la ration alimentaire totale, et inversement on peut voir apparaître l'acido-cétose en même temps que l'hyperglycémie s'accroît. Dans les recherches de Desgrez, Rothery et Bierry, la glycémie diminuait, tandis que diminuait aussi l'ex-

1. CL. BERNARD, *Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale*, Paris, 1877, p. 413.

2. H. MALMROS, « Importance du taux du sucre sanguin pour le pronostic du diabète sucré », Soc. biol. de Suède, 12 juin 1925, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 93, p. 377.

3. L. AMBARD, *Congr. de l'Assoc. franç. d'urol.*, 11 oct. 1919; — H. CHABANIER, *Presse médic.*, 1920, p. 242.

crétion des corps cétoniques : acétone, acides acétylacétique et β -oxybutyrique. En dehors du diabète, dans un cas de jeûne volontaire, étudié par Marcel Labbé, Stévenin et Nepveux (1), il n'y avait pas non plus de relation entre la glycémie qui restait assez fixe et l'acétonurie.

Les lésions rénales peuvent élever l'hyperglycémie des diabétiques en élevant, comme nous l'avons vu plus haut, le seuil d'excrétion du glucose, ce qui tend à diminuer la glycosurie. Déjà en 1806, Thénard et Dupuytren (2) avaient vu disparaître la glycosurie en même temps qu'apparaissait l'albuminurie, et ils avaient pensé que l'albuminurie pouvait avoir une action favorable dans le diabète. L'inexactitude de cette manière de voir ne devait pas tarder à être démontrée, notamment par Rayer et par Bence Jones (3). Quelques observations, publiées par R. Lépine (1897) et par moi-même avec Émile Weil (1898) (4) ont permis de constater l'hyperglycémie par imperméabilité rénale. La malade de Lépine avait une glycémie de 10^{gr},60. Le nôtre avait 5^{gr},10 et sa glycosurie diminuait en même temps que l'épreuve de l'élimination provoquée montrait une diminution marquée de la perméabilité.

D'autres modifications que celles du taux glycémique peuvent s'observer dans la composition chimique du plasma sanguin chez les diabétiques. On peut trouver la *lipémie*, due surtout aux lipoides et à la cholestérine, d'après Klemperer et Foster (voir p. 635). On peut aussi rencontrer l'hyperazotémie en rapport avec un état défectueux de la dépuration urinaire. Nous reviendrons plus loin sur ces modifications humorales qui dépendent de troubles associés de la nutrition.

Les *ferments du sang* peuvent être modifiés dans le diabète.

R. Lépine avait étudié un *ferment glycolytique* dont il mesurait l'effet en comparant le taux glycémique avant et après séjour du sang pendant une heure à 38° et, pour faciliter le dosage, il ajoutait à ce sang une proportion connue de glucose. Il trouvait ainsi que la glycolyse *in vitro* était généralement très diminuée dans le diabète. Le fait est exact et je l'ai aussi constaté, mais la technique de la glycolyse *in vitro* ne permet pas de mesures précises.

Le ferment amylolytique ou *amylase* a été recherché par de nom-

1. M. LABBÉ, H. STÉVENIN et F. NEPVEUX, « Un cas de jeûne volontaire », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 16 juin 1922, p. 975.

2. THÉNARD et DUPUYTREN, *Bull. de la Soc. de l'École de méd. de Paris*, 1806, p. 41.

3. RAYER, *Tr. des mal. des reins*, t. II, p. 223; — BENGE JONES, *Med. Times and Gaz.*, févr. 1854, p. 102.

4. R. LÉPINE, « Hyperglycémie extraordinaire chez une femme diabétique avec lésions rénales », *Rev. de méd.*, 10 oct. 1897, p. 832; — Ch. ACHARD et ÉMILE WEIL, « Imperméabilité rénale et hyperglycémie dans le diabète », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 21 janv. 1898, p. 29.

breux auteurs. Certains l'ont trouvé augmenté et l'on en a tiré une théorie qui fait jouer un rôle à l'excessive transformation du glyco-gène hépatique en glycose dans l'interprétation de l'hyperglycémie diabétique. Les recherches que j'avais faites avec A. Clerc ne nous avaient pas montré cette augmentation et celles que j'ai faites plus récemment avec Léon Binet ont confirmé ce résultat négatif.

Un autre ferment sanguin, la *séro-lipase* d'Hanriot ou monobutyrynase, est augmenté très fréquemment dans le diabète. Ce fait, que j'ai constaté avec A. Clerc (1), est assez net pour que la recherche du pouvoir lipasique du sérum, pratiquée avant l'examen de l'urine chez un malade, nous ait permis de présumer le diabète, qui, en effet, existait. Cette hyperlipasie, comme nous l'avons appelée, s'abaisse quand le diabète s'aggrave. D'ailleurs, en dehors du diabète, l'abaissement du pouvoir lipasique du sérum est, d'une manière générale, un signe de pronostic fâcheux. Il est remarquable que cette hyperlipasie des diabétiques ne se constate pas dans les faibles degrés d'insuffisance glycolytique. De plus, j'ai noté avec R. Gayet qu'elle n'est pas modifiée par l'insuline.

La *viscosité* du sang dans le diabète est souvent accrue et, dans le diabète consomptif, l'hyperviscosité précède le coma d'après Ch. Rousseau. Cet excès de viscosité n'est pas dû à la surcharge de sucre, car il est indépendant du taux glycémique. Il semble être en rapport avec la tension artérielle et est dû plutôt aux globules qu'au plasma.

Les *éléments figurés du sang* dans le diabète présentent des modifications variables. L'une des plus caractéristiques serait celle des hématies, qu'on met en évidence par la *réaction de Bremer*. Elle s'observe surtout dans les diabètes graves ; mais elle n'est pas spécifique : R. Lépine et Lyonnet l'ont signalée dans la leucémie. Elle consiste en une teinte verte que prennent les hématies, au lieu de la teinte rose normale, quand on les traite, sur lamelle, par le mélange d'éosine et de bleu de méthylène (2).

Le taux glycosique, dans le diabète, n'est pas accru seulement dans le plasma sanguin, mais aussi dans l'ensemble des milieux internes. D'après Pflüger, un sujet normal peut retenir sans l'éliminer 40 grammes de glycose par kilogramme, quantité qui ne peut évidem-

1. Ch. ACHARD et A. CLERC, « Sur le pouvoir lipasique du sérum à l'état pathologique », *Arch. de méd. expérim.*, janv. 1900, p. 1 ; « Nouvelles recherches sur le pouvoir lipasique du sérum », *Ibid.*, nov. 1902, p. 809.

2. BREMER, *Centralbl. f. die med. Wissensch.*, 1894, n° 49 ; *Med. News*, 9 févr. 1895, et *New-York med. Journ.*, 7 mars 1896 ; *Centralbl. f. inn. Med.*, 1897, p. 523 ; — LÉPINE et LYONNET, « Sur la réaction de Bremer », *Lyon médic.*, 7 juin 1896 ; — P. MARIE et I. LE GOFF, « Sur la réaction de Bremer dans le sang des diabétiques », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 30 avril 1897, p. 626 ; — NARDI, *Bollet. delle sc. med.*, janv. 1898 ; — ADLER, *Zeitschr. f. Heilk.*, 1900, p. 361 ; — HARTWIG, *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1899, Bd 52.

ment trouver place seulement dans le sang ; mais il ne s'agit pas seulement de sucre libre. Les sérosités participent à l'augmentation du taux glycosique. On a décrit des ascites sucrées chez les diabétiques, mais on ne doit pas oublier qu'il y a toujours, en dehors du diabète, du glycose dans les sérosités normales ou pathologiques. Nous en avons déjà parlé plus haut. Toujours est-il que, dans le diabète le taux glycosique de ces humeurs est augmenté. Chez un jeune sujet que j'ai observé avec Loeper, et qui présentait des accidents ressemblant à ceux d'une méningite, le liquide céphalo-rachidien retiré par ponction lombaire contenait un excès de glycose qui nous mit sur la voie du diagnostic de diabète, aussitôt confirmé par l'examen de l'urine.

Il est vraisemblable que la surcharge glycosique des humeurs et des tissus provoque certains troubles, mais on ne peut encore les préciser. C'est ce que Marcel Labbé appelle l'*hyperglycistie*.

On ne peut, d'ailleurs, évaluer le degré de cette surcharge par une mesure numérique. Il y a toujours, en effet, du glycogène dans l'organisme et notamment dans le foie, d'après les recherches de Frerichs, Külz, Joslin. Dans la totalité du sang, pour une glycémie déjà considérable de 4 grammes, il n'y a guère que 20 grammes de glycose libre retenus. Or, avec le régime, on peut faire tolérer à des diabétiques des quantités encore assez considérables d'hydrates de carbone.

Le sucre qui n'est pas retenu dans l'organisme des diabétiques ne s'élimine pas en totalité par la voie rénale. On en trouve aussi dans d'autres liquides excrétés, mais, à vrai dire, la quantité ainsi rejetée est minime.

Rathery et Léon Binet ont étudié l'excrétion par la salive.

Ch. Richet fils et Grigaut ont constaté l'excrétion du glycose par la diarrhée.

On a trouvé aussi du glycose dans la sueur.

III. — LA NUTRITION DANS LE DIABÈTE SUCRÉ.

La nutrition chez les diabétiques n'est pas troublée seulement en ce qui concerne l'utilisation du glycose, mais souvent aussi en ce qui concerne d'autres principes essentiels de l'organisme.

En règle générale, c'est seulement en tant que formateurs de glycose que les divers aliments hydrocarbonés sont imparfaitement utilisés chez les diabétiques, car les AUTRES SUCRES ASSIMILABLES, lévulose et galactose, sont presque toujours utilisés comme chez les sujets normaux.

C'est un fait qui a été signalé pour le lévulose par Külz.

Nous l'avons noté aussi, avec Émile Weil pour ce sucre et pour le galactose, en les recherchant dans l'urine. Puis j'ai confirmé cette utilisation pour ces deux sucres, avec G. Desbouis, en recherchant

l'exhalation carbonique. Il en découle des applications diététiques sur lesquelles nous reviendrons plus loin (1).

On a décrit chez les diabétiques une PHOSPHATURIE, avec ou sans oxalurie, parfois alternant avec la glycosurie et semblant se substituer à elle (phosphaturie substitutive de J. Teissier). Ce trouble a été attribué au désordre glyco-régulateur : 1 molécule de glycose se dédoublant en 2 molécules d'acide lactique, ce dernier agirait comme décalcifiant et le phosphate tricalcique des tissus et humeurs se décalcifierait en phosphates solubles s'éliminant par l'urine. Cette pathogénie, formulée par J. Teissier (de Lyon), est fort hypothétique, d'autant plus que la phosphaturie n'est pas constante dans le diabète et que les bilans de phosphates sont particulièrement difficiles à établir exactement.

L'insuline paraît modifier le taux du phosphore sanguin (V. plus loin).

L'UTILISATION DES GRAISSES dans le diabète est souvent bonne, comme l'ont montré Heubner, Maignon et F. Arloing. Il est vrai que l'ingestion de glycérine peut augmenter la glycémie, mais les corps gras alimentaires n'en renferment en poids que $\frac{1}{10}$.

Les graisses sont accusées de faciliter chez les diabétiques la formation des corps cétoniques. Toutefois les avis sont partagés sur l'importance de cette cause d'acido-cétose. Joslin, Allen, Desgrez, Rathery et Bierry estiment les graisses dangereuses, tandis que Magnus-Lévy, Naunyn, von Noorden, Marcel Labbé n'ont pas vu que leur ingestion fût suivie d'acidose.

Il faut bien remarquer, d'ailleurs, que tous les corps gras ne sont pas céto-gènes. Petren a pu préconiser un régime très riche en graisses. Il faut tenir compte aussi de la digestion plus ou moins facile des corps gras et des habitudes alimentaires : dans les pays du Nord, en particulier, les corps gras entrent pour une part plus importante que dans notre climat dans l'alimentation normale.

La *lipémie* est inconstante dans le diabète, comme l'ont montré Stadelmann et Dennfeldt. Elle est ordinairement un indice grave. Frugoni a vu le taux des corps gras dans le sang atteindre 50 0/00 et Klemperer a relevé celui de 262 0/00 dans l'acido-cétose.

Cette hyperlipémie ne saurait s'expliquer seulement par le jeûne hydrocarboné, car Terroine a constaté son inconstance dans l'inanition. Peut-être résulte-t-elle d'une entrave à la fixation des acides gras dans la molécule des phosphatides qui sont nécessaires pour la

1. KÜLZ, *Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus*, Marburg, 1874-75 ; — Ch. ACHARD et Émile WEIL, « Contrib. à l'étude des sucres chez les diabétiques », *Arch. de méd. expérim.*, nov. 1898, p. 816 ; — Ch. ACHARD et G. DESBOUIS, « Insuffisance galactolytique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 31 mai 1913, t. 74, p. 1153.

combustion des graisses, suivant une hypothèse de Joslin. On peut penser qu'elle relève d'un trouble fonctionnel du pancréas, associé à l'insuffisance de l'insuline.

La *cholestérine* du sang, d'après les premières recherches de Grigaut, serait augmentée dans le diabète. Pourtant l'hypercholestérolémie était tenue pour assez fréquente par Fischer, Klemperer, Umber. Depuis, Chauffard et Grigaut l'ont souvent notée. Elle paraît être un indice de gravité. Avec R. Gayet, j'ai noté son inconstance et sa résistance à l'insuline. D'autres auteurs l'auraient vu diminuer sous l'influence de l'insuline, qui, d'après Nitzescu et Cadariu (1), rétablit la cholestérololyse hépatique et pulmonaire, très diminuée par l'extirpation du pancréas.

Il ne semble pas qu'elle relève directement du trouble de l'utilisation du glycose; mais elle est plutôt un trouble nutritif associé à l'insuffisance glycolytique.

C'est à elle qu'on peut rapporter le xanthome, fréquent dans le diabète, et la lithiase biliaire qu'on rencontre aussi chez les diabétiques (Voir ci-dessous, p. 652).

L'UTILISATION DES PROTÉIQUES dans le diabète a soulevé des discussions.

L'*azoturie*, qui est fréquente, était considérée par Lecorché comme un des symptômes essentiels du diabète. En réalité, comme l'avait déjà vu A. Bouchardat, elle dépend de l'alimentation carnée dont font largement usage la plupart des malades soumis à la restriction des féculents. Cependant on peut observer dans le diabète consomptif une azoturie vraie, par excès de désassimilation, et l'excrétion d'azote total peut atteindre 25 à 45 grammes. D'après Lusk, le rapport du glycose à l'azote total dans l'urine, $\frac{\text{dextrose}}{\text{azote total}}$, qui s'écrit souvent $\frac{D}{N}$, pourrait s'élever au maximum à 3,65, et les valeurs approchées seraient un indice de gravité, fait qui, d'après Joslin, reste encore sans explication.

L'excrétion d'*acide urique* est accrue dans le diabète grave, d'après von Noorden. Dans le diabète léger, Marcel Labbé et Furet ont noté une tendance à la rétention. Il ne s'agit pas d'un effet d'insuffisance glycolytique, mais d'un syndrome uricémique associé à celui de l'hyperglycémie.

L'excrétion d'*acides aminés*, normale dans le diabète simple, est augmentée dans le diabète avec acido-cétose, et l'azote aminé peut alors s'élever de 0^{gr},05 à 0^{gr},35, valeurs normales, à 0^{gr},78, 2 grammes et 4 grammes. Le rapport $\frac{N \text{ aminé}}{N \text{ total}}$, au lieu de 0,5 à 3, s'élève à 20 0/0, ce qu'on a considéré comme un signe d'insuffisance hépatique, ou de dénutrition, ou d'acidose.

1. I.-I. NITZESCU et I. CADARIU, « L'insuline et le métabolisme de la cholestérine », Soc. roum. de biol., 20 déc. 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 92, 1925, p. 296.

L'ammoniurie, qui normalement est de 0^{gr},8 à 1^{gr},1, monte dans l'acido-cétose légère, à 2 grammes et, dans l'acido-cétose grave, à 6 et 8 grammes. Le rapport $\frac{N \text{ ammoniacal}}{N \text{ total}}$, au lieu de 5 à 6 0/0, valeurs normales, s'élève à 20 et 45. Le coefficient d'acidose de Lanzberg, au lieu de 6,65, atteint 14 et 36.

L'excrétion de créatinine est ordinairement normale dans le diabète, mais quelquefois augmentée dans les formes consomptives. On peut voir aussi une excrétion de créatine avec ou sans acidose. Mais l'excrétion des corps créatiniques totaux est surtout accrue dans le diabète consomptif. (1)

L'augmentation de l'azolémie peut s'observer dans le diabète, ce qui dépend, comme le remarquent justement Richard Ohler et Reginald Fitz, non de l'hyperglycémie, mais de l'état fonctionnel des reins. Rarement, d'après Rathery, l'urée sanguine dépasse 1 gramme 0/00; dans un cas, le dosage au xanthidrol a donné 2^{gr},20. L'azote résiduel du sang, selon le même auteur, est compris entre 0^{gr},20 et 0^{gr},25; il était de 0^{gr},27 dans un cas de coma.

L'ammoniémie n'est que légèrement supérieure à la normale. Celle-ci étant de 0^{gr},005 à 0^{gr},015 0/00 en azote, M^{lle} Moissonnier a trouvé 0^{gr},03 dans un cas de coma diabétique. Le jeûne l'abaisse dans le diabète léger, mais non dans le diabète grave.

Les troubles de l'utilisation des protéiques dans le diabète sont expliqués d'abord par le besoin de calories qui résulte de l'insuffisance des matériaux nutritifs assimilables fournis par l'alimentation: les hydrates de carbone échappant en partie plus ou moins importante à l'utilisation, l'organisme détruit une plus grande quantité de protéiques.

Mais cette explication n'est vraisemblablement pas suffisante, et il est probable qu'il y a souvent en même temps une perversion dans l'utilisation des protéiques.

D'ailleurs l'alimentation azotée chez les diabétiques est souvent nuisible. Elle augmente fréquemment la glycosurie. Il est vrai que la viande contient du glycogène, mais en proportion trop faible pour expliquer cette augmentation. Il est possible aussi que les protéiques se dédoublent en fournissant du glucose, car on voit dans les formes sévères persister la glycosurie avec une alimentation carnée privée d'hydrates de carbone. On sait, du reste, que, d'après von Mering et Minkowski, pour 1 gramme d'azote urinaire excrété, il y a 2^{gr},6 de glucose produit.

Les diverses protéines ne sont pas également tolérées par les diabé-

1. F. RATHERY, Léon BINET et M. DEFFINS, « Créatine et créatinine urinaires dans le diabète », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 3 avril 1914, p. 658.

tiques en ce qui concerne la glycosurie. La caséine, en particulier, serait mal supportée d'après Külz, et von Noorden a classé cette intolérance dans l'ordre suivant : caséine, albumine de viande, albumine de légumineuses, albumine d'œuf et de céréales. Mais cette différence d'action est contestée.

Ce qui est certain, c'est qu'un régime très riche en protéines exerce sur la nutrition générale des diabétiques des effets nuisibles, mis en évidence par Linossier et Lemoine. Il engendre des acides aminés cétogènes, il provoque des troubles digestifs qui peuvent retentir fâcheusement sur le foie et gêner la digestion et l'assimilation des aliments.

Outre les troubles particuliers de la nutrition, étudiés à l'aide de bilans partiels, on a recherché, à l'aide d'un bilan général, l'état de l'ENSEMBLE DE LA NUTRITION chez les diabétiques.

Une opinion assez répandue veut que l'activité des combustions soit diminuée, parce que les oxydations sont restreintes. Or il est loin d'en être ainsi d'une façon générale.

Suivant certains auteurs, le *besoin de calories* serait moindre ; suivant d'autres, il serait le même que chez le sujet normal. Il est évalué par différents auteurs de la manière suivante :

Von Noorden	35 calories par kilogramme.	—
Schlesinger.....	30 à 33	—
Weintraud	25	—
Linossier et Lemoine	20,5	—
De Renzi	12	—

Il semble que le besoin de calories soit à peu près normal, mais que les diabétiques dépassent souvent ce besoin. C'est pourquoi la restriction de la ration peut, en même temps que faire maigrir les malades, diminuer la glycosurie et améliorer l'état général.

Le *métabolisme basal* ou dépense de fond a été mesuré dans le diabète par l'intensité des échanges gazeux, c'est-à-dire la consommation d'oxygène et l'exhalation carbonique en fonction du poids et du temps. Magnus Lévy avait trouvé ces échanges normaux dans le diabète léger et accrus dans le diabète grave. Benedict et Joslin (1908-1912) ont aussi constaté dans le diabète léger une consommation d'oxygène à peu près normale et dans le diabète grave une consommation plus forte (3,31 au lieu de 3,13) avec peu d'augmentation de l'acide carbonique exhalé (4,54 au lieu de 3,75). Falta, faisant la critique de ces expériences, a objecté que le régime peut influencer la dépense de fond et qu'il serait nécessaire de mettre les sujets à un régime fixe ; mais les recherches de Benedict et Joslin ont été faites sur de longues séries, de sorte que l'objection ne paraît pas avoir grande portée.

Pour interpréter cette augmentation des échanges gazeux, on peut

se demander si elle n'est pas commandée par l'acidose, car les échanges gazeux augmentent dans le jeûne. Plusieurs auteurs l'attribuent à l'amaigrissement et à la discordance qu'il entraîne pour les calculs entre la surface et le poids du corps.

Rolly a trouvé que, chez le sujet normal, comme chez le diabétique, l'ingestion de viande accroît la consommation d'oxygène, et l'ingestion d'albumine végétale encore plus.

On conçoit que dans le diabète modéré, sans dénutrition, le besoin minimum de calories reste à peu près le même que chez le sujet sain : c'est pour ainsi dire une sorte d'impôt que l'organisme paye en calories pour le strict entretien de sa vie ; s'il arrive que pour s'acquitter il dispose de beaucoup de mauvais papier, c'est un fâcheux contretemps, sans doute, mais le montant de ses contributions n'en est pour cela ni moindre ni plus élevé.

Le *quotient respiratoire* semblerait théoriquement devoir être abaissé dans le diabète, par suite du défaut de consommation du sucre. Il devrait y avoir moins d'acide carbonique exhalé, puisque l'albumine et la graisse en produisent moins que le sucre, et le quotient respiratoire devrait tendre vers celui des graisses qui est de 0,707, et même descendre au-dessous, car le sucre provenant de la dégradation de l'albumine n'est pas brûlé.

En fait, le quotient respiratoire chez les diabétiques est rarement inférieur à celui des graisses et ordinairement il lui est un peu supérieur, atteignant d'après Magnus Lévy 0,697 à 0,721. Il est, d'ailleurs, probable que le défaut de combustion du glycose, comme nous l'avons déjà dit, n'est jamais complet.

L'expérience d'Hanriot sur le quotient respiratoire après l'ingestion d'hydrates de carbone (p. 614), et celles que j'ai faites avec G. Desbouis et Léon Binet montrent que le défaut de combustion est réel ; mais ce qui manque dans l'insuffisance glycolytique et dans le diabète en particulier, c'est surtout la combustion immédiate du glycose. On pourrait se demander si le défaut d'élévation du quotient respiratoire aussitôt après l'ingestion de glycose ne provient pas d'une mise en réserve du glycose sous forme de glycogène, mais la mise en réserve ne saurait être immédiate, et ce qui s'observe dans l'insuffisance glycolytique après l'ingestion de glycose, c'est immédiatement l'absence d'élévation de l'acide carbonique exhalé, voire même son abaissement passager.

Le quotient respiratoire a été étudié après l'ingestion de farines chez des diabétiques traités par la cure de farines qui produit souvent des effets favorables. Rolly a trouvé un peu d'augmentation du quotient et Leindorfer une chute de la consommation d'oxygène qui revenait à la normale, sans changement de l'acide carbonique exhalé.

L'ingestion d'albumine qui, chez un sujet normal soumis au jeûne préalable, élève le quotient respiratoire, l'abaisse dans le diabète :

Rolly l'a vu descendre au-dessous de 0,7, en même temps que le glycose provenant de l'albumine était excrété.

La dépense d'énergie, mesurée par la production de chaleur, parait supérieure à la normale dans le diabète, ce qui est en rapport avec la consommation plus forte d'oxygène, d'après Benedict et Joslin.

IV. — TROUBLES ASSOCIÉS.

Les symptômes fondamentaux du diabète, qui sont ceux du syndrome hyperglycémique, sont loin d'être les seuls qu'on relève chez la plupart des diabétiques. Il en est encore beaucoup d'autres, extrêmement variés, qui ne paraissent pas relever directement du trouble de la glyco-régulation, quoiqu'on les décrive souvent comme des complications du diabète, et dont beaucoup semblent être plutôt des effets associés de la cause même qui produit l'insuffisance glycolytique.

Les *troubles digestifs* ne sont pas rares chez les diabétiques. Il en est qui sont dus aux excès alimentaires que commettent fréquemment ces malades. On observe souvent l'hyperchlorhydrie, la constipation, l'entérite. Ces troubles ne doivent pas être confondus avec ceux qui dépendent de l'acido-cétose et qui consistent surtout en vomissements et diarrhée. Certains troubles digestifs résultent des lésions du pancréas, par insuffisance exocrine de cet organe, associée à son insuffisance endocrine.

On a souvent signalé des *troubles hépatiques* dans le diabète et nous avons vu le rôle, sans doute exagéré, que l'on prêtait au foie dans la pathogénie de cet état morbide. Il s'agirait fréquemment de troubles fonctionnels, mais nous savons que les épreuves destinées à les mettre en évidence sont sujettes à caution, nombre d'entre elles indiquant plutôt un trouble général de la nutrition, qui siège dans l'ensemble de l'organisme, qu'un trouble purement limité au foie. Il y a parfois aussi, en même temps que le diabète, des *cirrhoses* hépatiques. Il est vraisemblable que la cirrhose est alors produite par la même cause que le trouble glyco-régulateur. Ces scléroses hépatiques n'ont rien, d'ailleurs, qui les distingue de celles qu'on rencontre en dehors du diabète, et l'on peut voir dans les cirrhoses ordinaires, soit l'absence de toute insuffisance glycolytique, soit une insuffisance légère, qui forme la transition avec le diabète associé à la cirrhose.

J'ai étudié avec Desbouis puis avec J. Rouillard et Léon Binet cette insuffisance glycolytique des cirrhoses, par les méthodes de l'exhalation carbonique et de l'hyperglycémie provoquée. Nous avons montré qu'elle ne dépend pas d'une insuffisante fixation du sucre par le foie et qu'elle est bien, comme dans les autres conditions cliniques, un

trouble général de la nutrition. Albertoni l'a constatée aussi par l'hyperglycémie provoquée (1).

Parmi les *troubles cardio-vasculaires*, on a signalé surtout l'artériosclérose et l'hypertension artérielle. Celle-ci est inconstante, d'après les constatations de Rathery et Coader. Elle peut varier avec la glycosurie, mais, dans les cas où le pronostic est moins bon, elle reste fixe malgré les variations de la glycosurie. La fréquence des artérites (2) a été notée par Jean Heitz, puis par M. Labbé et Lenfantin qui les ont décelées à l'aide des rayons X. On ne saurait dire qu'elles présentent des caractères spéciaux ni qu'elles sont causées par le diabète.

On a vu souvent le collapsus cardiaque par myocardite grasseuse, sans acidose, et déterminant la mort subite ou des accidents mortels de dyspnée, palpitations, somnolence.

Tous ces divers troubles circulatoires ne paraissent pas dépendre de l'hyperglycémie.

En fait de *troubles rénaux*, on peut observer la néphrite scléreuse associée au diabète et relevant sans doute d'une cause commune. On a décrit une albuminurie diabétique qui présenterait les caractères d'une albuminurie dite fonctionnelle, intermittente et irrégulière, ou alternante et apparaissant quand cesse la glycosurie sous l'influence d'un régime carné. Il est probable que ces albuminuries ne dépendent pas du trouble glyco-régulateur, mais d'un état associé du rein. Certains auteurs ont, il est vrai, décrit des lésions rénales spéciales au diabète; mais la lésion dite d'Armanni-Ehrlich, qui consiste dans l'infiltration glycogénique de l'épithélium des anses de Henle, paraît un effet de l'hyperglycémie qui n'altère pas la fonction rénale. La lésion d'Ebstein, nécrose de coagulation en foyers dans la substance corticale, n'est pas non plus constante et paraît même assez rare (3).

Les cylindres urinaires décrits par Külz (4) dans le coma diabétique, ne résultent pas non plus de lésions spéciales du rein. Il se peut que l'acido-cétose provoque des lésions du rein; cependant Hédon (5), chez le chien dépancréaté, en plein coma diabétique, a vu la lipurie et la cylindrurie disparaître très promptement sous l'influence curatrice de l'insuline et du régime.

1. P. ALBERTONI, *Policlin.*, 1^{er} juill. 1922.

2. M. LETULLE, M. LABBÉ et JEAN HEITZ, « Les artérites diabétiques », *Arch. des mal. du cœur*, mai 1925, p. 273.

3. I. STRAUS, « Contrib. à l'étude histologique du rein dans le diabète sucré », *Arch. de physiol.*, 1885, p. 322; — « Nouveaux faits pour servir à l'histoire des lésions histologiques du rein dans le diabète sucré », *Ibid.*, 1887.

4. C. KÜLZ, *Zur Kenntniss der Comacylinder*, Inaug. Dissert., Marburg, 1895.

5. E. HÉDON, « L'acidose et le coma diabétique chez le chien dépancréaté », *C. R. de la Soc. de biol.*, 13 juin 1925, t. 93, p. 59.

On observe chez les diabétiques une *calaracte* à caractères spéciaux, qui apparaît très rapidement, parfois en quelques heures, chez des sujets jeunes, qui est bilatérale et qui reste molle. Cette forme est la véritable cataracte diabétique, encore qu'on ne sache pas si elle relève directement de l'hyperglycémie. Mais on observe aussi, dans le diabète, des cataractes qui ne diffèrent pas de celles qui se rencontrent en dehors de cet état morbide et qui ne paraissent être aussi qu'une lésion associée.

De même, la *rétinite* diabétique, caractérisée surtout par des hémorragies en larges plaques, plus étendues que la rétinite albuminurique, paraît dépendre plutôt des lésions artérielles. La rétinite diabétique vraie, pure, serait la rétinite centrale ponctuée de Hirschberg.

Les *troubles des fonctions génitales* sont fréquents chez les diabétiques. C'est surtout, chez l'homme, l'impuissance, et quelquefois ce symptôme est révélateur du diabète. Cette impuissance pose la question du mariage des diabétiques : R. Lépine le déconseillait, sauf dans les cas légers ; von Noorden ne l'autorisait que dans les cas tardifs et peu prononcés.

Chez la femme, la menstruation ne paraît pas particulièrement troublée, mais il n'en est pas de même de la conception : la stérilité est fréquente ; l'avortement n'est pas rare et survient au quatrième ou cinquième mois ; souvent aussi les enfants sont mort-nés ou meurent peu de jours après leur naissance dans une proportion de 50 0/0, d'après R.-S. Cron. Il faut ajouter aussi que la grossesse est défavorable au diabète maternel : la mortalité puerpérale est élevée ; les femmes succombent souvent dans le collapsus et le coma quelques jours après l'accouchement. De plus, en dehors de ces cas, le diabète est généralement aggravé (voir ci-dessous, p. 649).

On conçoit que le défaut de résistance aux infections qui caractérise le diabète facilite les accidents puerpéraux ; on s'explique aussi le peu de résistance des nouveau-nés de femmes diabétiques. Mais il est curieux d'opposer la gravité de la grossesse chez les femmes diabétiques à la protection que donne chez l'animal dépancréaté pendant la gestation la présence intra-utérine de fœtus pourvus de pancréas.

Les *troubles du système nerveux* sont très communs dans le diabète, mais sous des formes très variées.

Rien n'est plus fréquent que l'affaiblissement musculaire, accompagné de douleurs et de crampes dans les muscles. Plus rares sont les mouvements spasmodiques et les paralysies véritables.

Parmi ces dernières, il y a lieu de signaler la paralysie faciale périphérique : selon Naunyn, elle guérit rapidement, ce qui toutefois n'est pas constant. On peut aussi observer des paralysies oculaires,

étudiées par Dieulafoy, portant surtout sur la sixième paire, précédées de névralgies et guérissant promptement.

Les *polynévrites* ont été étudiées par Leyden. On leur a rapporté les troubles sensitifs divers qu'on note chez les diabétiques, et notamment les névralgies telles que la sciatique. Les troubles des réflexes sont fréquents, surtout l'abolition des réflexes rotuliens, dont on a exagéré la valeur pronostique en la tenant pour un signe de gravité. Parmi les troubles vaso-moteurs, on doit signaler le syndrome de Raynaud. Parmi les troubles trophiques, figurent le mal perforant qui se rencontre quelquefois en dehors de tout signe de tabes, et les lésions unguéales, consistant en fragilité, aspect écaillé, chute des ongles des orteils, après apparition d'une ecchymose sous-unguéale : j'en ai observé un cas chez un malade qui avait, au moment où se produisait l'ecchymose, une petite hémorragie à l'extérieur, par la rainure de l'ongle. La gingivite expulsive et la chute des dents, très commune dans le diabète, peuvent être rangés parmi les troubles trophiques.

Il n'est pas douteux que certains de ces troubles nerveux ne doivent être attribués à un tabes coexistant, ou du moins à une syphilis dont l'insuffisance glycolytique est elle-même une manifestation. En l'absence de toute certitude quant à la syphilis, la chute des dents et des ongles, le mal perforant même sont peut-être imputables au trouble nutritif. L'abolition des réflexes rotuliens est vraisemblablement un effet de l'asthénie qui paraît bien relever de l'insuffisance glycolytique.

En fait de troubles sensoriels, on a signalé l'anosmie, l'agueusie. On constate parfois la surdité, les vertiges, les bourdonnements d'oreille.

Mais les plus intéressants parmi ces troubles sont ceux de l'appareil oculaire. Outre les paralysies de la musculature externe, on peut observer des paralysies de l'accommodation. On peut voir des amblyopies ; parfois celles-ci relèvent de névrite optique ou de rétinites qui, dans la moitié des cas, sont dues à l'hypertension, dans un quart des cas à l'azotémie.

Des lésions organiques de l'encéphale peuvent s'observer chez les diabétiques avec leur cortège de troubles variés. Des psychoses peuvent coïncider avec le diabète. Certains accès de narcolepsie lui sont attribués. Il est bien difficile d'établir quelle part revient dans le développement de ces divers troubles à l'insuffisance de la glycolyse et à l'hyperglycémie. Il paraît plus acceptable de les considérer comme des manifestations coexistantes de la même cause morbide qui a engendré l'insuffisance glycolytique.

V. — FORMES DU DIABÈTE ET DIABÈTES ASSOCIÉS.

Le diabète ne peut être aujourd'hui considéré comme une maladie unique et autonome, ni quand on envisage ses causes, ni quand on envisage ses aspects cliniques extrêmement variés, ni quand on envisage ses rapports avec les autres états morbides.

Ce qui fait l'unité du diabète, c'est seulement l'intensité du trouble glyco-régulateur, c'est-à-dire le haut degré de l'insuffisance glycolytique. Mais l'insuffisance glycolytique naît chez le malade avant qu'il y ait vraiment diabète, et le même sujet passe insensiblement, selon toute vraisemblance, de l'*insuffisance glycolytique latente*, décelable seulement par des épreuves spéciales, à ce qu'on appelle en clinique la *glycosurie simple*, qui est modérée, passagère, intermittente, puis enfin au *diabète* proprement dit. On voit, d'ailleurs, quelquefois l'évolution inverse : le diabète devient fruste par effacement de la glycosurie, celle-ci disparaissant par le régime ou par l'amélioration de la maladie diabétigène. La glycosurie n'est, en effet, qu'une manifestation inconstante de l'insuffisance glycolytique ; qu'il y ait ou non glycosurie, le trouble nutritif, l'hypoglycolyse, existe chez de tels malades et la distinction des cliniciens entre la glycosurie simple et le diabète se réduit donc à une question de degré dans l'hypoglycolyse.

Aussi voit-on les glycosuries dites simples et le diabète proprement dit se présenter au clinicien dans les mêmes conditions d'étiologie et avec les mêmes cortèges symptomatiques. C'est ce que montre l'étude des formes diverses qu'on a décrites au diabète.

Ces formes ont été multipliées à l'excès et nombre d'entre elles comportent des associations morbides où le syndrome d'hypoglycolyse n'intervient que d'une manière contingente et accessoire.

Ainsi, à côté de la *forme solitaire* du diabète, où les accidents découlent du syndrome d'hypoglycolyse plus ou moins accentué, il y a place pour de nombreuses *formes associées*.

D'après l'évolution des accidents et le retentissement de l'hypoglycolyse sur l'organisme, il est légitime de distinguer deux grandes catégories de cas : le diabète simple, où le trouble glyco-régulateur est assez bien toléré, et le diabète consomptif, où la nutrition est profondément troublée.

Dans le *diabète simple*, ou mieux diabète toléré, la glycosurie diminue et disparaît par la restriction des aliments hydrocarbonés, le coefficient d'utilisation du glucose est diminué, au-dessous de 150 à 200 grammes, quelquefois moins encore d'après Rathery. Mais l'albumine est assimilée comme à l'état normal et le malade peut se maintenir en équilibre azoté.

Dans le *diabète consomptif*, malgré la privation d'aliments hydrocarbonés, la glycosurie persiste. C'est que du glucose se forme par désassimilation des protéiques et des graisses. C'est dans ces formes qu'apparaît surtout l'acido-cétose. Leur gravité vient de ce qu'il est impossible d'établir pour le malade une ration d'entretien et de ce que des accidents d'intoxication, dus à la rétention des déchets et notamment à l'acido-cétose, sont la conséquence de cette désassimilation.

A vrai dire le diabète simple et le diabète consomptif sont moins deux formes de diabète que deux stades successifs du désordre glyco-régulateur.

D'après la durée du diabète ou plus exactement de la glycosurie, on a distingué : un *diabète aigu*, observé surtout chez l'enfant et le jeune sujet ; un *diabète transitoire*, signalé dans les oreillons et attribué par Laignel-Lavastine et par Marcel Labbé à une fluxion ourlienne frappant le pancréas ; un *diabète intermillénaire*, dans lequel la glycosurie est transitoire et alterne avec la phosphaturie, l'albuminurie, la goutte ; enfin un *diabète chronique* comprenant la plupart des cas.

Suivant l'âge des malades, on oppose le *diabète de l'enfant*, ordinairement grave et à marche rapide, au *diabète du vieillard*, à marche lente et torpide.

Suivant les causes du diabète — et la base de cette distinction est plus importante du point de vue de la pathologie générale — on a détaché de l'ensemble des cas un diabète traumatique et un diabète syphilitique.

Le *diabète dit traumatique* s'observe surtout à la suite de traumatismes craniens et de commotions psychiques. On décrit une forme aiguë précoce, survenant deux à huit jours après l'accident, et une forme chronique, retardée, dans laquelle la glycosurie n'apparaît que plusieurs mois après et s'établit d'une manière insidieuse. Ces diabètes traumatiques ont un intérêt particulier sous le rapport des accidents du travail.

La physiologie pathologique de l'insuffisance glycolytique en pareil cas n'est peut-être pas aussi simple qu'on l'imaginait en l'attribuant à des troubles bulbo-protubérantiels, comparables à ceux de la piqûre diabétique de Cl. Bernard et engendrant une transformation excessive de glycogène hépatique en glucose.

Le *diabète syphilitique* peut survenir dès la période secondaire sous la forme d'une glycosurie plus ou moins forte, que Fournier attribuait

à une lésion cérébrale, ce qui paraît des plus douteux. J'ai constaté, avec Loeper (1), à la période secondaire et même primaire, que l'insuffisance glycolytique existe souvent d'une façon latente et sans glycosurie. Depuis, Paris et Dobrovici (2) ont aussi noté que, dans la syphilis secondaire, l'épreuve de la glycosurie alimentaire est souvent positive.

À la période tertiaire, le diabète syphilitique coïncide souvent avec des troubles nerveux, tels que des paralysies crâniennes, des lésions centrales de tabes ou de paralysie générale. Il s'agit alors le plus souvent de ce qu'on appelle le diabète simple, avec glycosurie modérée, variable. On a généralement rapporté, dans ces cas, l'insuffisance glycolytique aux lésions nerveuses; mais il faut tenir compte des lésions que la syphilis peut provoquer dans beaucoup d'autres organes, dans les glandes endocrines, dans le pancréas, et c'est ainsi que Carnot et Harvier (3) ont publié un cas de diabète syphilitique avec pancréatite scléro-gommeuse.

L'héredo-syphilis peut agir aussi pour provoquer le diabète. Lemonnier lui attribue un rôle dans l'étiologie du diabète chez l'enfant: il ne faudrait pas cependant en exagérer l'importance et lui attribuer, comme l'a fait Shnee, presque tous les diabètes de cause indéterminée.

La fréquence du diabète syphilitique est très diversement appréciée. Tandis que certains, à l'exemple de Marcel Pinard, l'estiment très grande, d'autres auteurs la réduisent à un petit nombre de cas. On ne saurait, d'ailleurs, considérer comme produits par la syphilis tous les cas de diabète observés chez des sujets syphilitiques ni rejeter non plus l'étiologie syphilitique chez les diabétiques dont la réaction de Wassermann reste négative.

Un autre point intéressant dans l'histoire du diabète syphilitique est la diversité sous laquelle s'y montre l'insuffisance glycolytique. Tantôt c'est sa forme mineure qui s'observe, et cela dès les premiers stades de l'infection; tantôt c'est sous la forme de la glycosurie simple et variable, curable même, alors que les lésions syphilitiques du tabes et de la paralysie générale continuent de s'aggraver; tantôt enfin c'est sous la forme majeure du vrai diabète, avec des lésions viscérales multiples, y compris celles du pancréas. On peut saisir, en somme, dans l'étude de ce diabète syphilitique, le trouble nutritif, l'insuffisance glycolytique, à tous les degrés, et s'associant à une série d'autres syndromes qui donnent aux cas cliniques une grande diversité.

En dehors du traumatisme et de la syphilis, nous ne connaissons

1. Ch. ACHARD et M. LOEPER, *loc. cit.*, *Arch. de méd. expériment.*, janv. 1901.

2. A. PARIS et A. DOBROVICI, « Glycosurie alimentaire et syphilis secondaire », *Presse médic.*, 11 nov. 1905, p. 731.

3. CARNOT et HARVIER, *Paris médic.*, 15 mai 1920.

guère les causes du diabète ou plus exactement des maladies diabétiques. Mais par analogie on peut soupçonner que les infections et les intoxications doivent tenir une place importante dans leur étiologie.

L'insuffisance glycolytique latente est, en effet, commune dans les *maladies aiguës*, comme je l'ai signalé avec Loeper (1), en démontrant qu'il ne s'agissait pas d'un trouble simplement hépatique ainsi que la plupart des auteurs qui avaient constaté la glycosurie alimentaire, l'avaient pensé (2), mais d'un trouble général de la nutrition, représentant le premier degré de celui qui caractérise le diabète.

Or, ce premier degré est parfois franchi, au moins d'une façon temporaire, et nous avons cité des cas où l'insuffisance glycolytique se traduisait par de la glycosurie spontanée, ou même par un véritable syndrome hyperglycémique, avec soif et polyurie après la convalescence. Becker (3), sur 8.000 cas de phlegmons, n'a trouvé que 9 fois la glycosurie. Mais la question a été surtout discutée pour les furoncles et les anthrax : on s'est demandé si, quand on voit chez un malade atteint de ces affections, qui sont des complications fréquentes du diabète, un diabète qui persiste après leur guérison, ce désordre nutritif est engendré par elles, ou s'il ne leur préexistait pas déjà, latent et méconnu (4).

Dans la convalescence des maladies aiguës, la glycosurie spontanée a été parfois signalée, par Bordier, par Debray qui en rassembla 126 cas sur 1.000 convalescents de maladies médicales ou chirurgicales. Bing et Jacobsen, chez un convalescent de rhumatisme aigu avec endocardite, ont constaté l'hyperglycémie provoquée (5).

On a rapporté des observations de diabète consécutif à la fièvre typhoïde (6), à la coqueluche, à la rougeole (7), à la scarlatine (8), à la grippe (9). Certains auteurs estiment, sans preuves décisives, qu'il pourrait s'agir de diabètes méconnus, suspendus momentanément par la maladie aiguë et reprenant à la convalescence. Von Noorden cite un cas de ce genre où l'on a pu vérifier dans le registre d'une compagnie d'assurances que le malade avait eu déjà de la glycosurie avant la grippe qui avait paru créer le diabète. Mais on ne saurait guère

1. Ch. ACHARD et M. LOEPER, *loc. cit.*, *Arch. de méd. expérim.*, 1901.

2. Voir les indications données, p. 598.

3. BECKER, *Münch. med. Wochenschr.*, 26 sept. 1911.

4. CHARCOT, *Gaz. hebdomad.*, 1861, p. 539; — MARCHAL (de Calvi), « *Rech. sur les accidents inflammatoires, etc.* » Paris, 1864; — WAGNER, *Virchow's Arch.*, 1857, Bd 12; — PHILIPPEAUX et VULPIAN, *Gaz. hebdomad.*, 1861; — PREVOST, Thèse de Paris, 1869; — COURTELLEMONT, *Congr. de méd. int. de Lyon*, oct. 1911.

5. BORDIER, *Arch. génér. de méd.*, août 1868; — DEBRAY, Thèse de Paris, 1896; — BING et JACOBSEN, *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1914, Bd 113, p. 589.

6. SCHMIDT-RIMPLER, *Bert. klin. Wochenschr.*, 1876, n° 25; — HEINE, « *Zwei Fälle von Zuckerharnruhr* », *Jahrb. f. Kinderkr.*, 1849, Bd 12, p. 366.

7. STERN, « *Diabetes mellitus bei Kindern* », *Arch. f. Kinderheilk.*, 1890, Bd 11, p. 81; — KERNIG, *S. Petersb. med. Wochenschr.*, 1877, n° 51.

8. ZINN, « *Meliturie nach Scharlach* », *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1883, Bd 19, p. 261.

9. HOLSTI, *Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd 20, p. 272.

étendre cette interprétation à de nombreux cas où l'on ne retrouve dans le passé du sujet aucune manifestation clinique du syndrome hyperglycémique.

Marcel Labbé⁽¹⁾ a rapporté aussi des cas de diabète consécutif à une angine herpétique, à une infection naso-pharyngée.

Il se peut que ces infections déterminent un trouble fonctionnel du pancréas, soit léger et transitoire, soit plus accentué, soit durable et même progressif, de même qu'on voit l'infection troubler aussi les fonctions du rein d'une façon grave ou légère, passagère ou permanente et progressive.

Enfin l'on connaît des cas de diabète consécutif aux oreillons, et parfois transitoire. On ne constate guère en pareil cas le trouble pancréatique mais on l'admet surtout parce qu'on invoque l'analogie, plus apparente que réelle, de la structure du pancréas avec celles de glandes salivaires dont la fluxion est la localisation principale de l'infection ourlienne.

Tandis que la plupart des auteurs attribuent la gingivite expulsive et les anthrax au diabète, quelques-uns ont songé à renverser les rôles.

Galippe⁽²⁾ attribuait aux infections bucco-pharyngées une place dans l'étiologie du diabète et il estimait que la glycosurie pouvait disparaître après la guérison de la gingivite. Schneidermann⁽³⁾ a vu augmenter après une amygdalectomie la tolérance pour les féculents.

L'insuffisance glycolytique n'est pas rare dans le cancer⁽⁴⁾. J'ai constaté ce fait avec Émile Weil (1898) au moyen de l'épreuve de la glycosurie par injection sous-cutanée; je l'ai étudié plus tard avec Léon Binet et A. Cournaud par l'hyperglycémie provoquée et l'exhalation carbonique. Rohdenburgh, Bernhard et Krehbiel l'ont aussi reconnue par l'épreuve de l'hyperglycémie alimentaire. Sa fréquence a été notée dans les cancers digestifs par Le Noir, Ch. Richet fils et Mathieu de Fossey, par F. Ramond, Parturier et Zizine, par Frieden-

1. M. LABBÉ, « Les diabètes d'origine infectieuse », *Presse médic.*, 5 août 1905, p. 489; — M. LABBÉ et R. DEBRÉ, « Diabète transitoire post-ourlien », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 8 juill. 1921, p. 1306; — LAIGNEL LAVASTINE, « Diabète maigre post-ourlien », *Presse médic.*, 11 août 1906; — PATRICK, *Brit. med. Journ.*, 1^{er} nov. 1924; — LEREBoullet et LELONG, « Diabète infantile et oreillons », *Soc. de péd.*, 16 déc. 1924.

2. V. GALIPPE, « A propos des infections d'origine buccale », *C. R. de la Soc. de biol.*, 27 juin 1903, p. 859.

3. H. SCHNEIDERMAN, *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 24 mars 1923.

4. Ch. ACHARD et Émile WEIL, *loc. cit.*, *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 15 avril 1898; — Ch. ACHARD et Léon BINET, *Examen fonctionnel du poumon*, Paris, 1922, p. 140; — ROHDENBURG, BERNHARD et KREHBIEL, *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 24 mai 1919; — Le NOIR, Ch. RICHEL fils et MATHIEU DE FOSSEY, *XV^e Congr. franç. de méd.*, 1921; — J. FRIEDENWALD et G.-H. GROVE, *Amer. Journ. of the med. sc.*, janv. 1922; — F. RAMOND, G. PARTURIER et P. ZIZINE, « Note sur la glycolyse au cours du cancer de l'estomac et sa valeur diagnostique possible », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 2 févr. 1923, p. 195.

wald, mais il ne semble pas qu'elle soit particulière à ces localisations du cancer, ni liée à la cachexie véritable, car elle peut s'observer chez des malades dont l'état général est encore satisfaisant.

L'augmentation du sucre libre et du sucre protéidique du sang a été reconnue chez les cancéreux par Bierry, F. Rathery et M^{lle} Levina (1).

Dans l'inanition, l'insuffisance glycolytique peut apparaître : chez des enfants affamés, en Russie, Chustine (2) a trouvé une diminution de l'assimilation du glycose.

La **grossesse** est une condition qui prédispose à l'insuffisance glycolytique ou du moins l'accentue au point de révéler parfois le diabète.

Sans parler des cas de lactosurie dont il a été question plus haut, la glycosurie légère est très fréquente à la fin de la grossesse, quand on la recherche par des procédés très sensibles. On la trouve alors, aux taux de 0^{gr},15 à 1 gramme par litre, constamment suivant Porcher (1904), Didier et Philippe (1921), chez 10 0/0 des primipares et 30 0/0 des multipares suivant Bar et Daunay (1907). Mais elle ne s'accompagne pas des symptômes cardinaux du diabète. Elle ne coexiste pas non plus toujours avec l'hyperglycémie, car le taux de la glycémie a été trouvé de 0^{gr},90 à 1^{gr},10 0/00 par W. Morris-Slemons, Schiller, Kilian et Sherwin, Rowley (3), et même parfois un peu inférieur à la normale par Clogne et par Walthard (4) (0^{gr},81), ce qui a fait penser à un diabète rénal par abaissement du seuil excrétoire du glycose (5).

L'épreuve de l'hyperglycémie alimentaire ne donne pas toujours des résultats probants, ni celle de l'acidose provoquée par le jeûne hydrocarboné.

Néanmoins on peut voir dans la grossesse à la fin, avec une certaine fréquence, dans le tiers des cas suivant Stoltz, l'acétonurie, et pendant le travail dans 83 0/0 des cas suivant Couvelaire (6). Le jeûne hydrocarboné produirait plus vite l'acidose que chez la femme non enceinte d'après Porges et Novak, Pritzi et Lichtmann (7). La réserve alcaline a été trouvée diminuée par Hasselbach et Gammeltoft et R. Weissmann (8).

1. BIERRY, F. RATHERY et M^{lle} LEVINA, *C. R. de l'Acad. des sc.*, 4 juill. 1921.

2. N.-R. CHUSTINE, *Vratchebnoté Délo*, 15 mars 1923.

3. W. MORRIS-SLEMONS, *The nutrition of the fetus*, New-Haven, 1919; — ROWLEY, « Observations on the blood sugar during pregnancy and the puerperium », *Amer. Journ. of obstet.*, janv. 1923, p. 23.

4. WALTHARD, *Zentralbl. f. Gynäk.*, 1922, p. 1301.

5. H. VIGNES et G. BARBARO, « Glycosurie et diabète au cours de la gestation », *Presse médic.*, 20 déc. 1924, p. 1018.

6. COUVELAIRE, « De l'acétonurie transitoire du travail de l'accouchement », *Ann. de gynéc.*, 1895.

7. PORGES et NOVAK, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1911, p. 1757; — PRITZI et LICHTMANN, *Wien. klin. Wochenschr.*, août 1923, p. 609.

8. HASSELBACH et GAMMELTOFT, *Zeitschr. f. exper. Med.*, 1923, p. 33; — R. WEISSMANN-NETTER, « Recherches sur la réserve alcaline du sang dans l'état de grossesse, le travail, le post partum et la lactation », *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 avril 1924, t. 90, p. 941.

Bar et Daunay ont noté la fréquence de la glycosurie alimentaire.

En somme la recherche de l'insuffisance glycolytique paraît donner des résultats positifs dans un assez grand nombre de cas.

L'évolution clinique confirme cette donnée. Elle montre qu'une insuffisance glycolytique peut se révéler à l'occasion de la grossesse, qu'elle peut disparaître ensuite et reparaitre à de nouvelles grossesses, qu'elle peut être aggravée par la grossesse au point de devenir un diabète proprement dit. Ainsi, dans un cas de Foster, une glycosurie dite simple survient à deux grossesses successives et le diabète à la troisième. Dans un autre d'Anderodias et Dubreuil, à une troisième grossesse on voit la glycosurie transitoire et l'enfant meurt ; à une quatrième la glycosurie est abondante (50 à 75 grammes) et l'enfant meurt de même.

Quand le vrai diabète se révèle pendant la grossesse, c'est généralement entre le quatrième et le septième mois. Il peut aussi se manifester aussitôt après l'accouchement et pendant la lactation.

Ainsi, en dehors des cas où l'on pourrait invoquer le diabète rénal, c'est-à-dire l'absence d'insuffisance glycolytique, il n'est pas douteux qu'on observe avec une certaine fréquence cette insuffisance glycolytique à divers degrés dans la grossesse et que la grossesse aggrave souvent ce trouble nutritif quand il préexiste.

On doit remarquer, d'autre part, que la conception n'est pas fréquente chez les femmes diabétiques. Si Offergeld (1) a pu en réunir 64 cas en 1908, la statistique de Von Noorden montre que sur 240 femmes diabétiques, mariées et dont l'âge était compris entre vingt et quarante ans, 9 seulement devinrent enceintes.

La gravité de la grossesse survenant dans le diabète est établie par de nombreux faits. Cette association est, d'ailleurs, aussi fâcheuse pour l'enfant que pour la mère.

L'interruption de la grossesse, ordinairement entre le sixième et le huitième mois, a été notée dans 33 0/0 des cas par Gaudard, dans 40 0/0 par R. Lépine. La mort de l'enfant né vivant a lieu dans les premiers jours de la naissance 80 fois sur 100 d'après Cron.

L'hydramnios est fréquent : dans 20 0/0 des cas d'après Chapiet (2), 27 0/0 d'après Græfe. Il peut atteindre 10 litres (Liepman), 12 litres (Lop). Il est une cause de dystocie, comme le gros volume de l'enfant, souvent observé (8.100 grammes, Demelin ; 6.750, Maygrier ; 7.000, Anderodias).

La mère meurt souvent rapidement après l'accouchement ; elle est exposée plus facilement à l'infection puerpérale, comme le sont les diabétiques en général aux infections traumatiques. Williams (3), sur

1. OFFERGELD, *Wechselbeziehungen zwischen Diabetes und generalen Prozessen*, Wurzburg, 1909.

2. CHAPIET, *Contrib. à l'étude du diabète et de la puerpéralité*, Thèse de Paris, 1907.

3. WHITRIDGE WILLIAMS, « Glycosuria test for pregnancy », *Amer. Journ. of. obstetr.*, avril 1923, p. 369.

66 cas, a compté 27 morts pendant ou peu après l'accouchement et 23 dans les deux ans qui l'ont suivi. Dans un cas d'Umber (1), pendant une grossesse qui ne s'accompagnait que d'une glycosurie légère avec glycémie normale (1^{er},07), survint néanmoins un coma diabétique mortel.

Il y a toutefois quelques exceptions : dans quelques cas le diabète n'est pas aggravé par la grossesse, et même dans des cas tout à fait rares, comme celui de Fruhinsholz (2), on a vu le diabète s'améliorer pendant la gestation.

L'influence fâcheuse de la grossesse sur le diabète et l'insuffisance glycolytique a été attribuée à l'activité diminuée des îlots de Langerhans par Falco (3), et par Allen à l'insuffisance de l'insuline nécessaire pour l'édification des tissus du fœtus, comme pour l'édification de tous les tissus nouveaux. Banting et Best, Anderodias et Dubreuil ont signalé, comme un phénomène compensateur, un développement plus accentué des îlots dans le pancréas des fœtus de femmes glycosuriques.

D'après l'apparence générale des malades et l'estimation superficielle de leur nutrition, il était classique de distinguer un diabète gras, d'origine arthritique et constitutionnelle, et un diabète maigre, d'origine pancréatique. En réalité, s'il y a des diabètes qui restent toujours maigres, on voit des diabètes gras devenir maigres à un stade plus avancé de leur évolution, de sorte, que la distinction clinique, trop absolue, a peu de valeur (4).

Quant à la distinction pathogénique entre ces deux formes de diabète, elle est fort peu précise. On sait aujourd'hui — et la découverte de l'insuline en a complété la démonstration — que l'insuffisance de la sécrétion interne du pancréas existe dans tout diabète, de sorte que tout diabète est en réalité pancréatique. On sait aussi combien incertain dans ses caractères et dans ses causes est ce que nos pères appelaient le tempérament arthritique, et il est facile de se rendre compte, par l'analyse des cas, que dans ce *diabète arthritique*, le trouble de la glycolyse occupe une place des plus variables, qu'il présente tous les degrés, et qu'il se trouve associé à d'autres syndromes très variés.

Dans le *diabète gras* des auteurs classiques, l'insuffisance glycolytique est unie à l'obésité. Mais souvent cette insuffisance n'est décelée

1. UMBER, *Deut. med. Wochenschr.*, 1920, nos 28 et 32.

2. FRUINSHOLZ, « Diabète et gestation », *Ann. de gynécol. et obstétr.*, 1913, p. 477.

3. FALCO, *Ann. di ostetr. e ginecol.*, 21 avril 1910 ; — BANTING et BEST, « Pancreatic extracts », *Journ. of laborat. and clin. med.*, mai 1922, p. 464 ; — ANDERODIAS et DUBREUIL, « Glycosurie au cours d'une grossesse. Îlots de Langerhans géants chez le nouveau-né », *Gaz. hebd. des sc. médic. de Bordeaux*, 2 janv. 1921.

4. Rappelons que, d'après les constatations de Chabanier, c'est dans le diabète maigre que le seuil de l'excrétion rénale du glycose s'adapte mal aux variations de la glycémie. Mais on n'en saurait conclure que ce soit un trouble rénal qui provoque le diabète consomptif.

que par l'hyperglycémie provoquée (1). De plus il est des obèses qui n'ont pas d'insuffisance glycolytique ; on a même cité des cas d'obésité, dite adiposo-génitale, où la tolérance pour le glycose serait accrue. D'autres n'ont qu'un très léger degré d'insuffisance glycolytique, décelée seulement par les épreuves spéciales. Dans certains cas, l'obésité s'accompagne de glycosurie légère, transitoire, alternant, c'est-à-dire de ce que les cliniciens ont appelé la glycosurie simple. Enfin il est des obèses vraiment diabétiques, c'est-à-dire dont l'insuffisance glycolytique est à son haut degré. Mais dans tous ces divers degrés d'insuffisance glycolytique, l'obésité n'a pas de causes particulières, ni de degrés particuliers. Elle n'a pas non plus de rapports avec le degré de l'insuffisance glycolytique.

C'est aussi dans le diabète arthritique que les auteurs classiques rangeaient le *diabète goutteux*, dans lequel le syndrome d'hypoglycolyse s'associe au syndrome d'uricémie : là aussi l'insuffisance glycolytique peut s'observer à ses divers degrés.

Pareillement on voit s'associer au syndrome d'hypoglycolyse le syndrome d'oxalémie.

Au syndrome d'*hypercholestérolémie* on rapporte le xanthome des diabétiques et la lithiase biliaire qui se rencontre aussi parfois chez eux. La lithiase biliaire existe chez 10 0/0 des diabétiques, mais 21 0/0 des malades atteints de cette lithiase sont ou ont été diabétiques selon Bouchard. Chauffard (2) rapporte à l'hypercholestérolémie la rétinite diabétique, de même que les autres rétinites à plaques blanches (brightique et gravidique), l'arc sénile, les endartérites et aortites avec plaques athéromateuses, lésions dans lesquelles l'hypercholestérolémie ne fait probablement que faciliter le dépôt de cholestérine.

Les syndromes qu'on rattache aujourd'hui aux chocs sanguins, l'urticaire, l'asthme, les migraines s'associent encore au syndrome d'hypoglycolyse sans dépendre non plus de lui.

Parmi les troubles nutritifs rencontrés au cours du diabète, le plus redouté, l'*acido-cétose*, ne paraît pas relever exclusivement de l'insuffisance glycolytique. Celle-ci est vraisemblablement une condition qui le favorise. On observe des accidents dits acétonémiques en dehors du diabète, dans les vomissements cycliques des enfants, dans les vomissements graves de la grossesse ; peut-être y a-t-il dans ces états morbides un certain degré d'insuffisance glycolytique, constaté quelquefois, mais non toujours recherché. Mais il n'y a sûrement pas de rapport entre le

1. M. LABBÉ et R. BOULIN, « L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée chez les obèses », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1^{er} mai 1925, p. 649.

2. A. CHAUFFARD, « Les complications cholestérolémiques du diabète », *Progr. méd.*, 12 sept. 1925, p. 1346.

Dans un cas de xanthome chez un diabétique, Chauffard a trouvé la lipémie à 92 0/00, la cholestérolémie à 9,72 et la lécithinémie à 9,98, au lieu de 7,5, 1,6 et 1,8, valeurs normales.

degré de l'acido-cétose et celui de l'insuffisance glycolytique. On voit souvent, en effet, chez certains diabétiques l'acido-cétose sans accidents graves, tantôt aisément curable par quelques précautions de régime, tantôt même persistant quoique modérée. Dans d'autres cas, au contraire, même dans des diabètes en apparence assez bénins, éclatent les accidents menaçants du coma diabétique. Ainsi l'on ne peut dire que les troubles de l'acido-cétose dépendent directement de l'hypoglycolyse, outre que, dans le coma diabétique, interviennent très vraisemblablement d'autres éléments que l'intoxication par les corps cétoniques.

C'est d'ailleurs ce que confirment les recherches faites avec l'insuline, qui n'agit pas tout à fait de même sur l'insuffisance glycolytique et sur l'acido-cétose. L'insuline, comme l'ont fait remarquer Widal, Abrami, André Weill et Laudat (1), peut produire un effet dissocié, effaçant l'acido-cétose sans effacer l'hyperglycémie. J'en ai vu un exemple avec R. Gayet chez une jeune femme atteinte de grand diabète : la dose de 90 unités physiologiques fit disparaître en une heure la réaction de Gerhardts des urines, sans modifier beaucoup la glycémie, qui resta entre 4^{sr},15 et 4^{sr},02 0/00 pendant les trois heures suivantes ; même avec la faible dose de 8 unités, cette réaction urinaire disparaissait en deux heures, la glycémie demeurant au même taux (4^{sr},17 et 4^{sr},19).

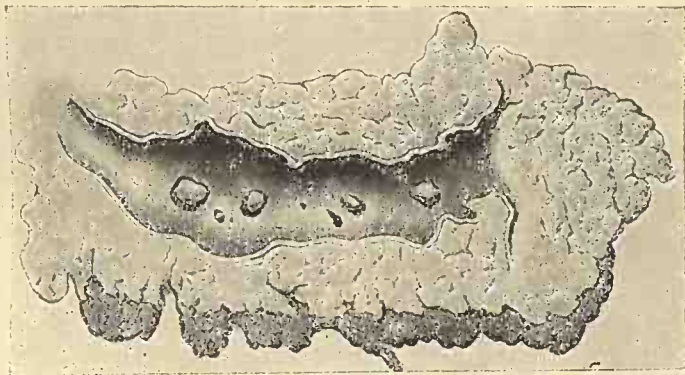


FIG. 102. — Lithiase pancréatique avec dilatation du canal et sclérose de l'organe. — (ACHARD et LOEPER).

On a cherché à localiser dans des altérations de divers organes l'origine du diabète et l'on a distingué de cette manière des formes anatomo-cliniques de la maladie.

On a fait place d'abord au *diabète pancréatique* auquel on a parti-

1. F. WIDAL, P. ABRAMI, A. WEILL et LAUDAT, « Action dissociée de l'insuline sur la glycosurie et l'acétonémie », *Presse médic.*, 22 mars 1924, p. 253 ; — M. LABBÉ, « Action comparée de l'insuline sur la glycosurie et sur l'acidose », *Ibid.*, 19 avril, p. 340.

culièrement rapporté le diabète maigre des cliniciens. Comme nous en avons fait tout à l'heure la remarque, il y a dans tout diabète un élément pancréatique puisqu'il y a dans tout diabète un déficit d'insuline. Le trouble fonctionnel du pancréas, en ce qui concerne la fonction endocrine, n'est pas douteux. Mais les altérations importantes du pancréas font souvent défaut à l'autopsie des diabétiques. Quand on les rencontre, elles sont variées. Les plus apparentes sont des lésions scléreuses, dont la cause n'est généralement pas précisée. L'atrophie par sclérose lithiasique (fig. 102) est peut-être celle qui est la plus localisée à l'organe. Elle engendre un diabète grave et progressif et elle atteint non seulement la sécrétion interne mais la sécrétion externe. L'extirpation expérimentale du pancréas provoque aussi cette double insuffisance sécrétoire, qui apparaît très nettement dans l'intéressante expérience de Hédon : le chien privé de pancréas peut retrouver son équilibre nutritif si, au traitement par l'insuline qui compense l'insuffisance endocrine, on ajoute un régime varié comportant des hydrates de carbone et, en outre, des ferments pancréatiques pour compenser l'insuffisance exocrine (1). C'est donc seulement aux cas où la double insuffisance coexiste qu'il conviendrait de réserver l'appellation de diabète pancréatique, et ce qui caractériserait ce diabète pancréatique, ce serait l'association au syndrome d'hypoglycolyse du syndrome de dyspepsie pancréatique.

Pour reconnaître en clinique cette coexistence de troubles de la sécrétion externe, on a proposé l'épreuve de Schmidt pour la recherche des noyaux cellulaires (fig. 103), le tubage duodénal pour l'extraction du suc pancréatique, l'analyse chimique des graisses fécales, et ces épreuves ont quelquefois permis de penser que le fonctionnement du pancréas était défectueux (2).

Quant aux lésions fines du pancréas dans le diabète humain, elles ont été maintes fois recherchées, mais avec des résultats fort souvent douteux, qui s'expliquent par l'autolyse digestive qui se produit avec une extrême rapidité sur le cadavre. Nous avons signalé les recherches expérimentales qui ont porté sur l'état du pancréas et particulièrement des îlots de Langerhans dans les insuffisances glycolytiques produites par les altérations de diverses glandes endocrines, telles que le corps thyroïde et l'hypophyse, et nous avons vu que les résultats n'en sont pas très convaincants. Chez l'homme on a souvent décrit aussi des lé-

1. E. HÉDON, « La survie du chien totalement dépancréaté, traité par l'insuline », *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 avril 1924, t. 90, p. 920.

De même, le régime carné a donné des résultats défavorables dans une expérience de H. PÉNEAU et H. SIMONNET (« Présentation d'une chienne dépancréatée depuis 13 mois », *Soc. de pathol. comp.*, 10 mars 1925, *Rev. de pathol. comp.*, 5 avril 1925, p. 58).

2. Chester M. JONES, Will.-B. CASTLE, Henry-B. MULHOLLAND et Fr. BAILEY, « Pancreatic and hepatic activity in diabetes mellitus », *Arch. of int. Med.*, mars 1925, vol. 35, p. 315.

sions pancréatiques portant particulièrement sur ces îlots, mais il n'en reste pas moins dans un grand nombre de cas, on ne peut guère constater à l'autopsie des diabétiques de lésions grossières, ni fines du pancréas, de sorte qu'on doit bien admettre, dans l'état actuel, l'intervention de troubles fonctionnels de la sécrétion interne du pancréas dans la physiologie pathologique de l'insuffisance glycolytique.

Les lésions du pancréas sont certainement fréquentes dans le diabète. R. Lépine estime que dans la moitié des cas cet organe est diminué de

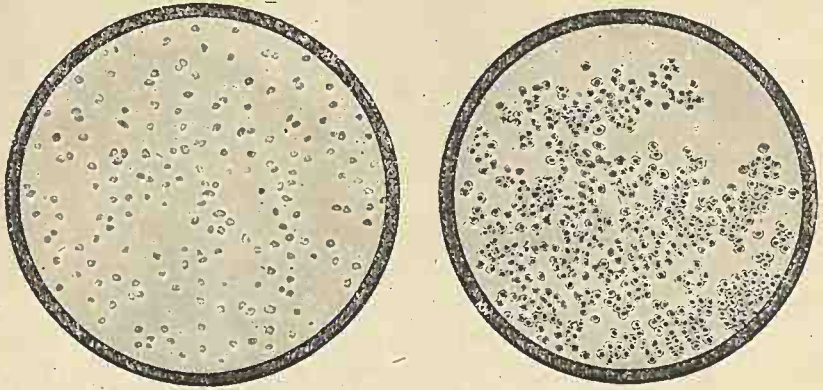


FIG. 103. — Épreuves des noyaux de Schmidt. Examen histologique des fèces (d'après R. GAULTIER).

A gauche, insuffisance pancréatique.

A droite, sujet normal.

volume ou atteint de dégénérescences, et que dans les deux tiers des cas on y trouve des lésions microscopiques au moins légères.

Ces lésions sont, d'ailleurs, très variées.

Dans la pancréatite calculeuse, on observe la lipomatose de la glande, la sclérose, la dilatation des conduits entraînant parfois la formation de kystes. J'ai observé avec Loeper un cas de diabète par lithiase pancréatique où la sclérose était très prononcée, accompagnée de lipomatose, avec des îlots de Langerhans nombreux, mais où se voyaient des lésions cellulaires.

Il y a, d'ailleurs, des cas de lithiase pancréatique sans diabète, et même Lazarus ⁽¹⁾ estime, d'après un relevé de 80 observations, que la glycosurie ne survient que dans 45 0/0 des cas.

La compression du canal de Wirsung ne donne pas lieu non plus d'une façon constante à la glycosurie, même temporaire ⁽²⁾.

1. P. LAZARUS, *Beitrag zur Pathologie und Therapie der Pankreaserkrankungen*, Berlin, 1904, p. 169.

2. GAY, Thèse de Lyon, 1907; *Grund. Mitteil. den Grenzgeb. der Med. u. Chir.*, 1907, Bd 17.

Dans le cancer du pancréas, Bard et Pic évaluent au quart des cas la fréquence de la glycosurie (1).

Les pancréatites infectieuses (2) sont mal connues cliniquement et



Fig. 101. — Diabète grave et lithiase pancréatique (cas d'ACHARD et LOEPER).

Un îlot de Langerhans vu à un fort grossissement (THOINOT et DELAMARE). Remarquer la caryomégalie, la pynose, les déformations nucléaires et la plasmolyse de nombreuses cellules insulaires.

même anatomiquement. Si l'on a rapporté quelques exemples de diabète par pancréatite ourlienne, on a, par contre, observé cette complication des oreillons sans diabète (3); mais la recherche systématique de

1. BARD et PIC, *Rev. de méd.*, 1897, p. 929.

2. P. CARNOT, *Recherches expérimentales et cliniques sur les pancréatites*, Thèse de Paris, 1898.

3. SIMONIN, « La pancréatite ourlienne. Étude clinique », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 24 juill. 1903, p. 928; — G.-H. LEMOINE et F. LAPASSET, « Un cas de pancréatite ourlienne avec autopsie », *Ibid.*, 7 juill. 1905, p. 640.

l'insuffisance glycolytique ne paraît pas avoir été faite. La syphilis pancréatique (1) peut être une cause de diabète, et l'on sait que l'insuffisance glycolytique est fréquente dans la syphilis secondaire.

Il est possible que, dans les insuffisances glycolytiques passagères des maladies aiguës, le pancréas soit légèrement atteint.

Les lésions vasculaires du pancréas ont été souvent constatées.

Exceptionnellement on a vu la glycosurie produite par la pyléplébite avec thrombose de la veine pancréatique (2).

Le plus fréquemment c'est l'artérite chronique qui a été rencontrée. Elle s'accompagne de sclérose périacineuse et intra-acineuse, d'après Lannois et Lemoine : c'est une sclérose d'origine vasculaire, sclérose disséquante et qui peut être unicellulaire (3).

Toutes ces lésions peuvent exister, il importe de le remarquer, sans entraîner toujours le diabète.

En raison du rôle fondamental attribué aux îlots de Langerhans, c'est à l'étude histologique de ces formations qu'on doit accorder le plus d'attention.

Les lésions de ces îlots ont été rencontrées dans un grand nombre de cas de diabète (4). Elles sont très variées : ce sont :

La diminution numérique des îlots (Dieckhoff, Curtis, Sauerbeck), voire même leur absence (Ssobolew, Herzog) ;

Leur atrophie (Weichselbaum et Stangl, Schmidt) ;

Leur hypertrophie (Jean Lépine, Thoinot et Delamare) ;

Des altérations cellulaires, telles que caryomégalie (Thoinot et Delamare), cytolyse (Weichselbaum et Stangl, Thoinot et Delamare), dégénérescence graisseuse (Weichselbaum et Stangl), dégénérescence hyaline (Opie, Gentès, Hansemann, Wright et Joslin), dégénérescence calcaire (Weichselbaum et Stangl), dégénérescence pigmentaire (Thoinot et Delamare) ;

1. STEINHAUS, *Journ. de méd. de Bruxelles*, 28 mars 1907 ; — BENCE, *Orvosi Hetilap*, 1907, p. 726 ; — HANSEMANN, *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1894, Bd 26, p. 191.

2. PALLERI et MARGARI, *Racogl. med.*, févr. 1900.

3. G. LEMOINE et M. LANNOIS, « Contrib. à l'étude des lésions du pancréas dans le diabète », *Arch. de méd. expériment.*, 1891, p. 33.

4. DIECKHOFF, Inaug.-Dissert., Rostock, 1894 ; — SSOBOLEW, « Ueber die Structur der Bauchspeicheldrüse », *Centralbl. f. allg. Pathol.*, 1903, p. 203 ; *Virchow's Arch.*, 1902, Bd 168, p. 91 ; — OPIE, *Journ. of experim. Med.*, vol. 5, pp. 397 et 527 ; — WRIGHT et JOSLIN, *Journ. of med. res.*, nov. 1901, p. 360 ; — HERZOG, *Virchow's Arch.*, 1902, Bd 168, p. 83 ; — WEICHELBAUM et STANGL, *Wien. klin. Wochenschr.*, 10 oct. 1901, p. 963 ; 1902, p. 969 ; — FINNEY, *Med. Chron.*, juin 1903, p. 137 ; — STEELE, *Amer. Journ. of med. sc.*, juill. 1902, p. 73 ; — SCHMIDT, *Munch. med. Wochenschr.*, 14 janv. 1902, p. 51 ; — FISCHER, *Virchow's Arch.*, 1903, Bd 172, p. 63 ; — L. GENTÈS, « État des îlots de Langerhans dans deux cas de diabète maigre », *C. R. de la Soc. de biol.*, 3 mars 1903, p. 334 ; — V. HANSEMANN, *Verhandl. der deut. pathol. Gesellsch.*, Hambourg, 1901 ; — F. CURTIS et GELLÉ, « De la sclérose amorphe dissociante et de la fréquence des formes de transition des îlots de Langerhans dans certaines lésions du pancréas diabétique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 3 juin 1905 ; — THOINOT et G. DELAMARE, « Étude sur le pancréas diabétique », *Arch. de méd. expériment.*, 1907, p. 176.

Leur sclérose (Lemoine et Lannois, Opie, Gentès, Curtis) ;

Les hémorragies interstitielles (Weichselbaum et Stangl).

Dans 10 cas de diabète avec lésions pancréatiques, Hoppe Seyler, Heesch et Waller (1) ont trouvé 6 fois la sclérose atrophique, 2 fois des lésions inflammatoires (syphilis et tuberculose) et 2 fois, dans des diabètes à forme rapide, l'atrophie simple.

Les altérations insulaires, suivant Gellé et Thiers (2), pourraient être primitives et dues à des infections ou intoxications d'origine vasculaire, ou secondaires et dues à des infections canaliculaires.

Ces lésions histologiques, comme les lésions macroscopiques, peuvent se rencontrer aussi en dehors du diabète. Dans l'observation de pancréatite ourlienne sans glycosurie, de Lemoine et Lapasset, l'examen fait par Letulle a montré que les îlots avaient un volume plus petit que dans le pancréas normal.

Heiberg conclut de ses numérations, faites sur des surfaces de 50 millimètres carrés dans des pancréas d'enfants, que les îlots sont plus nombreux en dehors du diabète que dans cette maladie ; il a relevé, en effet, les chiffres suivants :

Non diabétiques	{	7 fois.....	75 à 150 îlots
		8 —.....	plus de 150
Diabétiques....	{	2 fois.....	25 îlots
		4 —.....	25 à 50
		1 —.....	50 à 75
		1 —.....	75 à 150

Il faut, d'ailleurs, prendre garde, dans ces numérations, que le nombre des îlots varie suivant les régions du pancréas et qu'ils sont plus nombreux à la queue de l'organe que dans la tête et le corps.

On a beaucoup insisté sur les modifications des îlots étudiées par Laguesse et par Curtis. Suivant Laguesse il existe à l'état normal un balancement entre les îlots endocrines et les acini exocrines, les premiers pouvant se transformer dans les seconds et réciproquement suivant les besoins de l'organisme. On a décrit dans le diabète des transformations acino-insulaires (3) et insulo-acineuses. L'acinus pourrait tendre à se transformer en îlot pour sauvegarder la fonction endocrine.

Gellé a été amené à distinguer des pancréatites diabétigènes avec formations insulo-acineuses et diminution de l'activité endocrine, et des

1. HOPPE-SEYLER, K. HEESCH et H. WALLER, *Deut. Arch. f. klin. Med.*, févr. 1925, Bd 146.

2. GELLÉ et THIERS, « Diabète et lésions pancréatiques », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 18 avril 1913, p. 785.

3. HERNHEIMER, *Virchow's Arch.*, 1906, Bd 183, p. 333.

pancréatites non diabétiques avec formations acino-insulaires et conservation de l'activité endocrine.

Cette distinction paraît un peu trop schématique. Marcel Labbé et Vitry ⁽¹⁾ ont vu des îlots nombreux et sains dans des cas de diabète avec

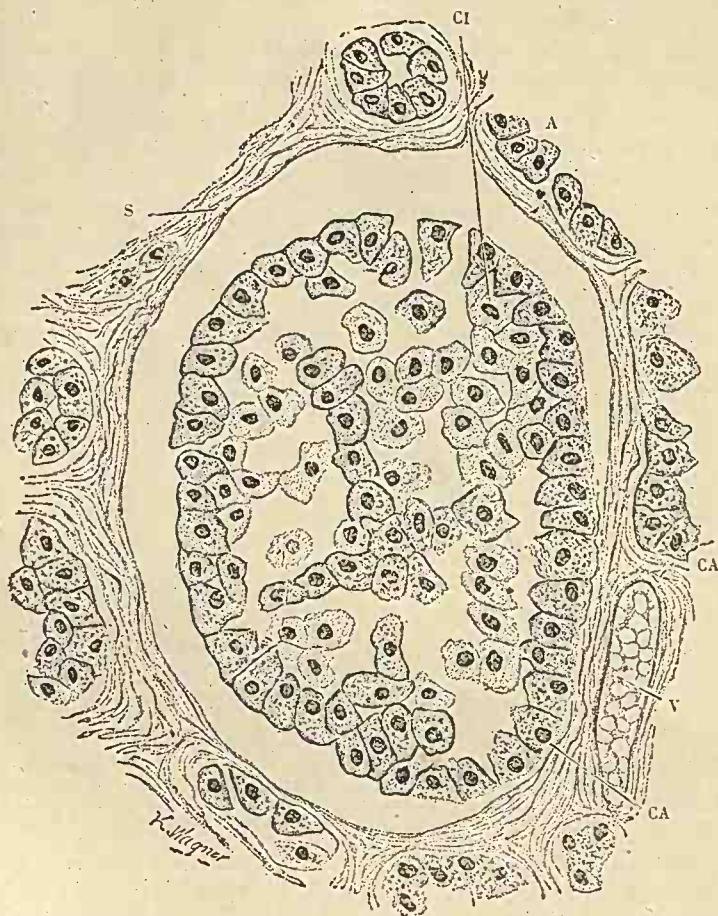


FIG. 105. — Îlot de Langerhans en reconstitution acineuse, selon GELLÉ (Gr = 600/1). CA, cellules acineuses plus sombres, rangées en palissade à la périphérie de l'îlot ou disposées au centre; CI, cellules insulaires plus claires; S, capsule; V, vaisseau; A, acinus.

dénutrition ; dans 16 autopsies ils ont trouvé de la sclérose avec des

I. M. LABBÉ et VITRY, « Le pancréas des diabétiques », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpît. de Paris*, 25 avril 1913, p. 849 ; — H. von MEYENBURG, *Schweiz. med. Wochenschr.*, 4 déc. 1924, Bd 54 ; — J.-F. NUBOER, *Zentralbl. f. pathol. Anal.*, juill. 1924, Bd 34, p. 585 ; — G. MARINESCO et D. PAULIAN, « Étude anatomoclinique d'un cas de diabète acromégalique avec lésions du *tuber cinereum* », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 10 févr. 1925, p. 166.

ilots rares, scléreux ou hyalins. H. von Meyenburg, dans 6 cas de diabète, n'a trouvé que 3 fois des lésions des ilots, et sur 124 cas sans diabète, ces lésions existaient 11 fois. Il pense qu'il faut pour que les lésions pancréatiques déterminent le diabète, qu'il y ait un trouble de l'activité synergique des sécrétions endocrine et exocrine. Nuboer, dans un

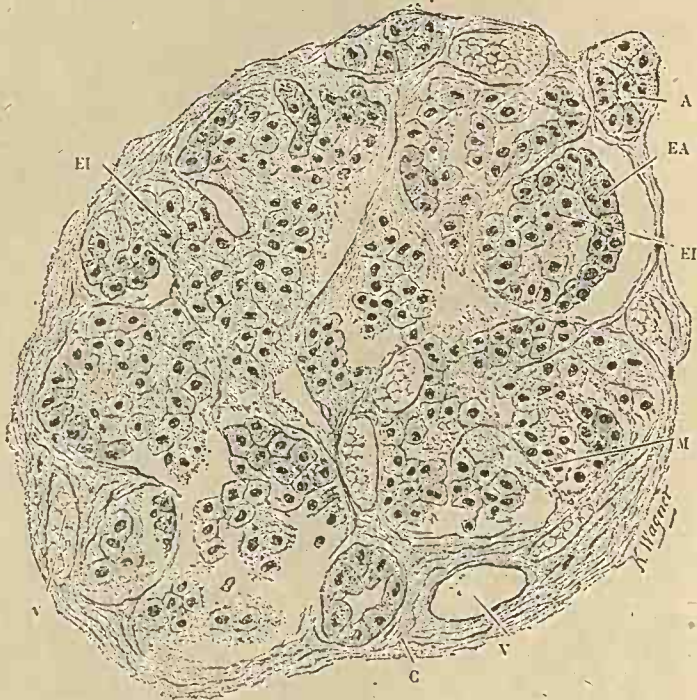


FIG. 106. — Ilot de Langerhans en formation par déconstruction acineuse, selon GELLÉ (Gr. = 500/1). EI, cellules insulaires plus claires; EA, cellules acineuses plus sombres, disposées en rangées; A, acini; V, vaisseaux; M, gaines amorphes; C, capsule.

cas de petit diabète, a trouvé des ilots abondants, très hypertrophiés et sans altérations dégénératives. Marinesco et Paulian mentionnent, dans un cas de diabète avec acromégalie, outre des lésions de sclérose périvasculaire, péricanaliculaire et périacineuse, des ilots de volume très inégal et quelquefois très grands, avec envahissement acino-insulaire.

Dans un cas personnel de diabète grave et résistant à l'insuline, où le pancréas avait pu être prélevé moins de trois heures après la mort qui était survenue par pyohémie et péritonite, les ilots, abondants et souvent plus volumineux qu'à l'état normal, montraient en de nombreux points la transition acino-insulaire et insulo-acineuse.

La question du rôle des lésions insulaires, on le voit, est encore assez obscure. L'histologie ne nous renseigne pas encore assez exactement sur

le mécanisme de la sécrétion insulaire ni sur sa valeur. Nous ignorons si des flots d'apparence normale peuvent sécréter un produit anormal, car il pourrait y avoir dans le diabète une dysinsulinie, comme on a décrit une dysthyroïdie. L'abondance des flots, quand elle existe, et les formes acino-insulaires traduisent-elles un effort qui reste infructueux pour rétablir la fonction endocrine insuffisante? Enfin dans quelle mesure le traitement par l'insuline agit-il sur les flots ou sur la transformation acino-insulaire? Ce sont autant de points qui sont loin d'être élucidés. On peut même se demander s'il n'y a pas des diabètes insulino-résistants, dans lesquels ce ne serait pas l'insuffisance quantitative de l'insuline qui causerait l'insuffisance glycolytique, car l'insuline n'agit peut-être pas seule dans la glycolyse et il est possible qu'elle n'agisse pas directement sur la molécule de glycose, mais sur un dérivé intermédiaire de son métabolisme.

On a décrit un *diabète hépatique*. Il est certain qu'on peut reconnaître des troubles de fonctionnement du foie avant ou après l'apparition du diabète, mais ces troubles fonctionnels sont fréquents en dehors du diabète, et l'on sait que la plupart des procédés d'exploration du foie n'ont pas une valeur très précise et ne décèlent pas exclusivement l'insuffisance de ce seul organe.

Le rôle du foie dans la pathogénie du diabète a d'ailleurs été conçu d'une manière qui ne lui laisse rien d'univoque, puisqu'on a imaginé des cas d'anhépatie (Gilbert, Émile Weil et Lereboullet) où cet organe ne formerait pas assez de glycogène, et des cas d'hyperhépatie (Gilbert, Castaigne et Lereboullet) où il en détruirait trop.

On constate quelquefois chez les diabétiques des lésions hépatiques. On a noté avec une certaine fréquence l'hypertrophie simple, qui peut être partielle. On a signalé la cirrhose, ordinairement hypertrophique et sans ictère ni ascite, mais dans quelques cas néanmoins avec ascite. Ces cirrhoses n'ont d'ailleurs aucun caractère particulier qui les puisse séparer de celles qu'on observe communément en dehors du diabète, ou qui permette soit de les attribuer au diabète, soit de leur attribuer le diabète.

Rappelons, au surplus, que, dans les cirrhoses, il n'est pas exceptionnel d'observer des degrés plus légers d'insuffisance glycolytique, soit révélés par les épreuves spéciales, soit même sous la forme de glycosurie dite simple, passagère, intermittente et minime. En outre cette insuffisance glycolytique n'a pas pour siège le foie, c'est un trouble général qui atteint l'utilisation du glycose dans l'ensemble de l'organisme.

Il n'y a non plus aucune relation entre le degré de la cirrhose et celui de l'insuffisance glycolytique. C'est ordinairement chez un malade dont le diabète est déjà connu que la cirrhose est découverte; mais on peut, comme j'en ai vu notamment un exemple chez un malade depuis

deux ans diabétique, voir le diabète s'atténuer, alors que la cirrhose apparaît et se développe rapidement.

Aussi est-il permis de douter que la cirrhose soit la cause de ces diabètes et ne peut-on s'empêcher de croire qu'on a trop facilement négligé, dans ces associations de la cirrhose au diabète, les altérations du pancréas.

On a décrit une forme spéciale de diabète qui serait due à une forme spéciale de cirrhose hépatique : c'est le *diabète bronzé*. Il se caractérise, dans les cas typiques, par une triade de manifestations : une cirrhose pigmentaire, une teinte bronzée de la peau et les signes fondamentaux du diabète. Mais cet ensemble peut se dissocier complètement. La cirrhose pigmentaire peut se rencontrer seule comme une trouvaille d'autopsie ; elle n'a pas de cause particulière, ni de caractère anatomique particulier, sauf l'existence de pigment ferrugineux qui se dépose plutôt dans les cellules saines que dans les cellules altérées ; elle n'est pas toujours pure et peut être combinée à l'adénome et au cancer. La pigmentation du foie n'est, d'ailleurs, qu'une des localisations d'un trouble plus général de l'évolution du pigment sanguin, trouble qui constitue l'hémossidérose ; il semble seulement que la cirrhose facilite le dépôt du pigment. Or l'hémossidérose peut exister sans cirrhose ni diabète ; elle donne lieu à la pigmentation de différents organes et, dans la peau, elle charge de pigment ferrugineux les glandes sudoripares. Mais la teinte bronzée de la peau ne paraît pas due seulement à cette pigmentation ferrugineuse ou sidérodémie : elle est plutôt le fait d'une abondance exagérée de pigment mélanique dans la couche de Malpighi, c'est-à-dire d'une mélanodémie, comparable à celle de la maladie d'Addison. On a même trouvé dans certains cas des lésions surrénales. Quant au diabète, il est inconstant, aussi bien dans la simple cirrhose pigmentaire que dans l'hémossidérose avec ou sans cirrhose. Il peut, d'autre part, se réduire au degré mineur de l'insuffisance glycolytique et même l'absence de toute insuffisance glycolytique a pu être relevée. Il n'y a, d'ailleurs, aucune règle dans l'ordre d'apparition des différents éléments constitutifs du diabète bronzé.

Il paraît donc légitime de conclure que l'insuffisance glycolytique ne dépend pas de la cirrhose pigmentaire, mais peut s'associer avec elle, et de la rapporter plutôt, comme le pensait Lépine, aux lésions du pancréas qui sont très fréquentes en l'espèce.

Dans la maladie de Basedow, les auteurs signalent quelquefois la glycosurie simple et plus rarement le diabète. De plus on a constaté souvent, par les épreuves spéciales, les faibles degrés d'insuffisance glycolytique. Mais ce n'est pas un fait constant et, d'après mes propres recherches, nombre de cas de basedowisme, même très bien caractérisés, sont indemnes de ce trouble nutritif. Quant au diabète, lorsqu'il coexiste avec la maladie de Basedow, tantôt il précède et tantôt il suit l'appari-

tion du *syndrome basedowien*. On l'a vu disparaître après l'extirpation du corps thyroïde, mais inversement on l'a vu apparaître aussi après cette opération. De même encore il s'observe quelquefois dans l'état morbide qui est en quelque sorte le contraire du basedowisme, dans le myxœdème.

Les auteurs se sont ingéniés, comme nous l'avons précédemment signalé, à expliquer par des théories compliquées et par des troubles répercutés des glandes endocrines ces faits malaisément conciliables, dont on a voulu faire une forme de *diabète* prétendu *thyroïdien*. En réalité il me paraît en résulter que l'insuffisance glycolytique ne fait point partie des syndromes thyroïdiens, qu'elle n'est l'effet de l'hyperthyroïdie ni de l'hypothyroïdie, mais qu'elle peut s'associer à chacun de ces deux syndromes opposés, suivant que la cause morbide qui trouble les fonctions thyroïdiennes agit ou non simultanément sur la sécrétion interne du pancréas.

On a décrit un *diabète hypophysaire*, dans lequel les symptômes fondamentaux du diabète coexistent avec les syndromes dits hypophysaires, qu'on attribuait aux troubles de la sécrétion interne de l'hypophyse. C'est plutôt aujourd'hui aux lésions des centres nerveux de la région infundibulo-tubérienne que ces syndromes sont rattachés, ce qui déposséderait l'hypophyse de toute action pathogénique sur l'insuffisance glycolytique.

En clinique humaine, Loeb (1884) (1) avait signalé la glycosurie dans les tumeurs de l'hypophyse. C'est surtout dans l'*acromégalie*, où la présence d'une tumeur hypophysaire est la règle, que l'insuffisance glycolytique est très fréquente. Pierre Marie l'a relevée dans la moitié des cas et Borchardt, sur 176 cas, note 63 fois la glycosurie spontanée et 8 fois un abaissement de la limite d'assimilation du glucose, ce qui donne une proportion d'insuffisance glycolytique de 40 0/0.

Dans le *gigantisme*, où les tumeurs hypophysaires sont fréquentes, la glycosurie se rencontre souvent, d'après les relevés de Launois et Roy. Elle y est, d'ailleurs, comme dans l'*acromégalie*, variable, tantôt continue, tantôt intermittente, avec de grandes différences de degré, atteignant parfois plus de 1.000 grammes par jour.

Dans le syndrome de l'*infantilisme* hypophysaire, on a vu la glycosurie. J'ai publié, avec J. Rouillard, l'observation d'un cas fruste, où l'insuffisance glycolytique était attestée par l'hyperglycémie provoquée et par l'absence d'accroissement d'acide carbonique exhalé après l'ingestion de glucose.

Inversement, dans le *syndrome adiposo-génital*, attribué de même à des troubles hypophysaires, on a vu l'augmentation de la tolérance pour les hydrates de carbone. Mais on peut voir aussi ce syndrome coexister avec un diabète grave et sans altération radiographique de la selle

1. LOEB, *Centralbl. f. inn. Med.*, 1898, n° 35.

turcique (1). En outre Langmead et Calvert ont vu l'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse produire dans l'obésité des effets variables sur l'hyperglycémie provoquée et ils ont noté des effets différents pour les extraits du lobe antérieur et du lobe postérieur.

Aussi a-t-on beaucoup discuté pour interpréter l'action respective des diverses parties de l'hypophyse dans les troubles de la régulation du glucose. Mais on connaît fort mal la nature de la sécrétion interne de l'hypophyse et le mode de cette sécrétion. Il n'est pas du tout certain que les extraits préparés avec cette glande renferment les principes actifs : n'avait-on pas, avant la découverte de l'insuline, des extraits pancréatiques dépourvus de la sécrétion interne du pancréas? De plus, ne trouve-t-on pas une contradiction entre ces deux effets de l'extrait hypophysaire, qui supprime parfois la polyurie et qui provoque la glycosurie?

Les expériences de Jean Camus et Roussy, celles de J. Camus, Gour-nay et Le Grand ont montré que l'obésité avec atrophie génitale, la polyurie, la glycosurie peuvent être produites par des lésions des noyaux gris infundibulo-tubériens (p. 580). Ces lésions ont été trouvées chez l'homme dans quelques cas. En ce qui concerne le diabète de l'acromégalie, en particulier, Marinesco et Paulian les ont constatées. C'est donc plutôt à des altérations secondaires de ces centres, provoquées par les lésions hypophysaires, que ces syndromes doivent être rapportés.

Si l'association du syndrome giganto-acromégalique à celui de l'hypoglycolyse est fréquente, il ne s'ensuit nullement que l'un dépende de l'autre : ils sont vraisemblablement produits tous deux par une même cause commune qui, le plus souvent, est une tumeur de la région infundibulaire ; mais il n'y a nulle proportion entre les degrés de l'un et de l'autre, et l'on peut voir, en particulier, l'insuffisance glycolytique subir des variations rapides et considérables, alors que le syndrome acromégalique poursuit sa marche lente et progressive. On peut aussi, dans les autres syndromes dits hypophysaires, voir s'associer le syndrome de l'hémianopsie bitemporale, dû à la lésion du chiasma des nerfs optiques par compression néoplasique, et l'on est porté ainsi à rattacher tous ces divers syndromes, quand ils s'associent, au même mode pathogénique, suivant le schéma :

Tumeur de la région hypophysaire

Lésion du noyau paraventriculaire	Lésion des noyaux gris	Lésion des noyaux gris	Lésion du noyau propre du tuber	Lésion du chiasma
Insuffisance glycolytique	Acromégalo- gigantisme	Dystrophie adiposo-génitale	Polyurie	Hémianopsie bitemporale

1. Harvey G. BECK et Mac LEAN, *Endocrinology*, avril-juin 1920, vol. 4 ; — LANGMEAD et Edwin CALVERT, *Lancet*, 29 nov. 1924, vol. 207.

A l'appui de la participation de l'hypophyse à la pathogénie du diabète on a, il est vrai, produit des examens histologiques dont il semblerait résulter une certaine relation entre le diabète et les altérations des cellules éosinophiles de la glande. Erik (1920) (1), chez 11 diabétiques âgés de moins de 42 ans, a trouvé ces cellules altérées; au-dessous de cet âge, il a constaté moins de lésions cellulaires, mais de la sclérose. Il pense que les cellules éosinophiles règlent l'utilisation des hydrates de carbone et admet leur antagonisme fonctionnel avec le pancréas : la destruction des îlots de Langerhans entraînerait celle des cellules éosinophiles et l'hypergenèse des cellules éosinophiles entraînerait celle des îlots. Ces faits mériteraient confirmation. On peut se demander s'il n'y a pas, en pareil cas, des lésions des noyaux gris infundibulotubériques, d'autant plus que, dans le cas de Marinesco et Paulian, où il y avait acromégalie et diabète, la lésion de l'hypophyse s'accompagnait de lésions des noyaux gris, et Loeb a émis l'hypothèse que la sécrétion de l'hypophyse pourrait agir sur les centres nerveux régulateurs de la glycolyse.

Le *diabète surrénal* des auteurs, observé notamment en cas de tumeur capsulaire, s'expliquerait par l'action des surrénales sur la production de la glycosurie et plus généralement de l'insuffisance glycolytique. Nous avons vu combien ce rôle des surrénales reste encore obscur et la façon dont certains physiologistes interprètent l'action des surrénales sur la fonction endocrine du pancréas.

Rappelons seulement que, chez l'homme, dans la maladie d'Addison, on a signalé quelquefois l'hypoglycémie et une tolérance exagérée pour le glucose (V. pp. 595 et 620).

L'insuffisance glycolytique se rencontre aussi dans certains troubles des fonctions génitales. J'ai étudié particulièrement, à cet égard, avec J. Thiers, le *virilisme* et le *fémminisme pileaire* (2), états morbides qui consistent en une inversion de certains caractères sexuels secondaires, principalement ceux qui concernent le système pileux. Chez la femme, c'est l'apparition de poils au visage comme chez l'homme adulte et la disposition masculine des poils au pubis; chez l'homme, c'est l'absence

1. ERIK, *Virchow's Arch.*, 1920.

2. Ch. ACHARD et J. THIERS, « Le virilisme pileaire et son association à l'insuffisance glycolytique », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 19 juill. 1921, p. 51 (bibliogr.); « Fémminisme pileaire », *Ibid.*, 10 juin 1924, p. 726; — Ch. ACHARD, *Clin. méd. de l'hôp. Beaujon*, 1923, p. 428; — LAUZE, « Hypertrichose, hirsutisme et diabète des femmes à barbe avec deux observations personnelles », *Journ. de méd. de Nîmes*, janv. 1924, b. 7; — A. BINGEL, *Deut. med. Wochenschr.*, 14 mars 1924, n° 11; — Marcel LABBÉ et R. BOULIN, « Hirsutisme, diabète et mélanodermie », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 11 juill. 1924, p. 1101; — CROUZON, MARQUÉZY et LEMAIRE, « Hirsutisme avec diabète et troubles psychiques. Discussion sur l'origine endocrinienne », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 19 déc. 1924, p. 1735.

de poils au visage qui prend l'aspect de celui d'une femme et la disposition féminine des poils au pubis. En outre on a constaté dans le virilisme pileaire (encore nommé hirsutisme) une insuffisance glycolytique très variable dans ses degrés et qui peut aller jusqu'au vrai diabète, et nous avons aussi noté, avec J. Thiers, dans un cas de féminisme pileaire, un léger degré d'hypoglycolyse. Ce trouble nutritif n'est nullement en rapport avec le degré de l'anomalie sexuelle ; il peut disparaître alors que le trouble sexuel persiste ; aussi paraît-il être plutôt un trouble associé, dépendant de la même cause, qu'un effet direct de l'anomalie génitale.

Sous le nom de *diabète nerveux* on a décrit des cas assez disparates. La glycosurie est maintes fois signalée dans les troubles du système nerveux. On l'a vue dans les commotions cérébrales ; Weiland, Lépine en ont cité des exemples consécutivement à des chutes sur l'occiput. Lépine a trouvé l'hyperglycémie avec augmentation du sucre combiné (1), Loeper, à la suite d'une explosion d'obus, a noté un peu d'hyperglycémie.

Dans les blessures du crâne, sur 75 cas observés après le tremblement de terre de Messine, Sandro a relevé 6 fois la glycosurie.

Elle est constatée quelquefois dans l'hémorragie cérébrale avec inondation-ventriculaire.

Dans la méningite tuberculeuse, Frew et Garrod (2) l'ont notée dans un tiers des cas. Il est à remarquer que, dans les méningites aiguës, le liquide céphalo-rachidien contient moins de sucre réducteur qu'à l'état normal, sans qu'il y ait d'hypoglycémie, mais peut-être parce que le glycose est utilisé par les microbes et les cellules du liquide, ou plutôt parce qu'il est détruit par les ferments cellulaires. On sait que cette hypoglycorachie est utilisée pour le diagnostic des méningites et notamment pour les distinguer de l'encéphalite léthargique.

On a vu, d'autre part, la glycosurie dans un certain nombre de lésions de la région bulbo-protubérantielle, y compris l'encéphalite léthargique.

Elle s'observe aussi dans des lésions chroniques des centres nerveux, notamment dans le tabes et la paralysie générale. Souvent alors elle reste modérée, variable, et disparaît au bout d'un certain temps malgré l'aggravation des lésions nerveuses. J'ai noté, avec Léon Binet, chez de tels malades, l'hyperglycémie et l'insuffisance glycolytique.

Il est à remarquer qu'en pareil cas, il n'est pas très sûr que cette insuffisance glycolytique soit imputable à la lésion nerveuse, car celle-ci est progressive et le trouble nutritif est souvent transitoire ; de plus, beaucoup d'autres désordres fonctionnels peuvent survenir au cours de

1. WEILAND, *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1911, Bd 102 ;— LÉPINE, *Rev. de méd.*, 1905.

2. FREW et GARROD, *Lancet*, 4 janv. 1913.

ces affections syphilitiques et jouer un rôle dans ce vice de la régulation du glycosé.

J'en dirai autant des glycosuries et des formes légères d'insuffisance glycolytique observées dans différentes variétés d'aliénation mentale, où les troubles endocriniens ont peut-être plus de part que ceux des fonctions nerveuses.

Ce ne sont pas seulement, comme on le croyait naguère, les lésions des centres bulbaires et de la moelle cervicale qui peuvent rendre compte des diabètes nerveux. Les recherches expérimentales de Jean Camus et G. Roussy, de Jean Camus, Gournay et Le Grand ont montré qu'on peut provoquer le diabète par des lésions des noyaux gris du plancher infundibulo-tubérien du troisième ventricule, plus particulièrement, semble-t-il, du noyau paraventriculaire situé sous l'épendyme. Or ces lésions ont été constatées par Marinesco et Paulian dans un cas de diabète avec acromégalie.

Ces lésions infundibulo-tubériennes peuvent rendre compte de nombreux cas d'insuffisance glycolytique au cours d'affections des centres nerveux encéphaliques, d'autant plus que de simples modifications apportées à la tension du liquide céphalo-rachidien paraissent capables d'influencer ce trouble nutritif. On peut, en effet, comme l'a fait voir Lhermitte, suspendre la glycosurie par la ponction lombaire.

Il est très vraisemblable aussi que ces centres interviennent dans la pathogénie des insuffisances glycolytiques associées aux autres syndromes dépendant soit des centres de la même région, soit de compressions ou altérations des organes voisins, comme on en observe au cours de l'acromégalie, de la dystrophie adipo-génitale, de l'encéphalite léthargique.

Enfin les troubles du système nerveux autonome interviennent, à n'en pas douter, dans le mécanisme de l'insuffisance glycolytique.

Dans une observation de Dufour⁽¹⁾, une tumeur parapancréatique, respectant la glande mais altérant le sympathique, avait provoqué le diabète.

Ainsi, dans nombre de cas de diabète nerveux, il ne paraît guère légitime d'invoquer seulement le mécanisme de la glycosurie par piqûre bulbaire, qui, d'ailleurs, est complexe et n'est pas, comme nous l'avons vu plus haut, très clairement expliqué. Le rôle du système nerveux, dans l'insuffisance glycolytique est certainement important, mais des plus variés. Son influence s'exerce sans doute par des voies multiples qui ne nous sont pas encore exactement connues et les syndromes qui s'associent avec elle n'en dépendent pas directement, mais sont dus probablement à des lésions communes.

1. H. DUFOUR, M. RONÈCHE et H. BARUK, « Diabète grave par tumeur parapancréatique. Considérations sur la pathogénie sympathique du diabète », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 18 juill. 1924, p. 1209.

En somme, l'examen critique auquel nous venons de procéder montre que la plupart des formes qu'on décrit au diabète consistent dans l'association au syndrome hyperglycémique d'une série d'autres syndromes qui, auprès de ce noyau fondamental, viennent se grouper à la façon de chaînes latérales. Il en résulte des combinaisons cliniques très variées. Ces syndromes associés peuvent d'ailleurs exister sans s'unir au syndrome hyperglycémique, ni même au syndrome d'hypoglycolyse qui représente d'une façon plus générale l'insuffisance glycolytique à tous ses degrés, tant mineurs que majeurs.

Le diabète n'est donc que l'ensemble des états morbides où l'hypoglycolyse atteint un haut degré. Ce n'est pas une maladie propre, mais un syndrome que produisent des causes morbides probablement diverses ; c'est un trouble nutritif au cours de maladies variées, et il serait plus juste de dire que ces maladies peuvent prendre une forme diabétique.

IV

THÉRAPEUTIQUE

A. — *Traitement de l'insuffisance glycolytique et du diabète sucré.*

L'analyse clinique, dont nous avons montré l'intérêt pour séparer chez chaque malade diabétique ce qui, dans l'ensemble des symptômes, dépend de l'insuffisance glycolytique et des syndromes associés, est nécessaire pour la thérapeutique. Il ne suffit pas, en effet, de traiter l'insuffisance glycolytique, il faut encore agir fort souvent sur les troubles associés, et ce sont même ceux-ci qui, dans certains cas, réclament le plus impérieusement l'effort thérapeutique, l'hypoglycolyse n'étant alors qu'un syndrome de second plan.

L'objet du traitement, en ce qui concerne l'insuffisance glycolytique, est triple : diminuer l'apport de glycose dans l'organisme qui l'utilise insuffisamment, augmenter la capacité d'utilisation glycosique, combattre la cause essentielle de l'insuffisance glycolytique.

1. — *Régime alimentaire.*

La restriction alimentaire des apports de glycose constitue le fond du régime antidiabétique ; mais, comme nous le verrons plus loin, elle n'est pas la formule unique de ce régime.

En premier lieu, il importe de ne pas confondre dans la même pros-

cription tous les *aliments hydrocarbonés*. Seuls les aliments *formateurs de glycose* peuvent accroître la surcharge glycosique des humeurs. Les autres sucres assimilables, lévulose et galactose, qui sont généralement utilisés par les diabétiques, sont au contraire très recommandables.

En second lieu, parmi les aliments formateurs de glycose, il en est que leur mode de préparation culinaire dépouille de la plus grande partie de leur glycose. Il en est d'autres qui sont consommés en trop petite proportion pour devenir nuisibles. Il en est enfin qui, par le fait de leur digestion moins parfaite, fournissent moins de glycose absorbé que leur composition chimique ne le ferait prévoir.

En troisième lieu, il convient de laisser au régime une suffisante variété, afin de le rapprocher dans la mesure du possible du régime équilibré normal où les diverses catégories de substances alimentaires se trouvent en proportions respectives assez constantes. Ce sont, d'ailleurs, les régimes trop exclusivement formés de graisses et de protéines qui engendrent l'acido-cétose. Par conséquent il est nécessaire de donner au diabétique la quantité d'aliments formateurs de glycose qu'il peut tolérer, autrement dit, la quantité de glycose qu'il est en mesure d'utiliser.

En quatrième lieu, il convient dans la prescription du régime de tenir compte des troubles nutritifs associés à l'insuffisance glycolytique et qui réclament aussi leur diététique particulière.

Les sucres assimilables, lévulose et galactose, que le diabétique peut utiliser dans la plupart des cas, sont fournis par divers aliments. Malheureusement ceux-ci fournissent souvent en même temps du glycose. Il en est ainsi du lait, dont le lactose forme dans l'intestin du glycose et du galactose ; il en est ainsi du sucre de canne qui forme du glycose et du lévulose. Le miel contient aussi un mélange de glycose et lévulose, mais en proportion variable, de sorte qu'on a pu quelquefois le conseiller à des diabétiques : R. Lépine avait essayé de le dépouiller d'une partie de son glycose par une fermentation préalable. Feschemacher prescrivait le vin doux mousseux, riche en lévulose (1).

Beaucoup de fruits contiennent du lévulose.

Certains légumes sont riches en inuline ou inosite qui donne par hydrolyse dans l'intestin du lévulose (2). Tels sont les topinambours, artichauts, crosnes, salsifis, scorsonères, haricots verts, chicorées, laitues, cardons, oignons, poireaux, et certains champignons.

Le *lait* peut être bien toléré mais seulement quand il est donné en quantité modérée, car non seulement son lactose fournit du glycose,

1. R. LÉPINE, « Faut-il permettre l'usage du sucre aux diabétiques? », *Sem. médic.* 1900, p. 425 ; — FESCHEMACHER, *Münch. med. Wochenschr.*, 9 mars 1897.

2. Toutefois l'inuline ne donne pas tout le lévulose théorique, à cause des fermentations intestinales. LEWIS, *Journ. of the Americ. medic. Assoc.*, 1912, vol. 58, p. 1176 ; — GONDBERG, *Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther.*, 1913, Bd 13, p. 310.

mais sa caséine aussi. Les tentatives qu'on a faites pour le dépouiller de son lactose en font généralement un aliment inacceptable. Toutefois les laits fermentés seraient peut-être préférables (képhir, koumys, yoghourt, lait caillé égoutté).

Quant au sucre de canne, il doit être proscrit ; cependant un morceau de sucre, qui ne forme que la moitié de son poids de glycose, est moins nuisible qu'un morceau de pain dont l'amidon presque tout entier se transforme en glycose.

Mais outre le glycose provenant du lactose, le lait peut être encore une source de glycose par sa caséine, qui paraît avoir un pouvoir diabétique plus grand que d'autres protéines (1).

L'utilisation du lévulose par les diabétiques est prouvée par des faits cliniques et des faits expérimentaux. Külz (1874) et Worm-Müller (1885) ont vu que le lévulose et l'inuline génératrice de lévulose, ingérés par les diabétiques, n'augmentent pas leur glycosurie. Minkowski (1893), chez le chien dépancréaté, a trouvé que le lévulose fait encore du glycogène alors que le glycose n'en fait plus (2). Depuis, ces faits ont reçu mainte confirmation. Avec Émile Weil (1898), nous avons reconnu que de petites doses de lévulose introduites dans le tube digestif ou sous la peau sont utilisées non seulement dans le diabète, mais d'une façon générale dans les états d'insuffisance glycolytique, de la même manière que chez les sujets normaux. Comme le lévulose paraît apte à former du glycogène, on peut se demander si, quand il ne passe pas dans l'urine, il est effectivement brûlé, ou s'il n'est pas simplement mis en réserve à l'état de glycogène. Or, en étudiant les éliminations respiratoires avec G. Desbouis, puis avec Léon Binet, nous avons pu nous assurer qu'il y a bien une combustion réelle de lévulose, aussi bien chez les diabétiques que chez les sujets normaux (3).

L'usage du lévulose a été souvent conseillé dans le diabète (4). Ré-

1. E. KÜLZ, « Kann in der schweren Form des Diabetes die Zuckerausfuhr durch vermehrte Zufuhr von Albuminaten gesteigert werden? », *Arch. f. experim. Pathol.*, 1876, Bd 6, p. 140.

2. E. KÜLZ, *Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus*, Marburg, 1874, t. I, p. 130 ; — WORM-MÜLLER, *Maly's Jahresber. f. Thierchem.*, 1886, p. 460 ; — MINKOWSKI, « Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas », *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak.*, 1893, Bd 31, p. 154.

3. Ch. ACHARD et Émile WEIL, « Contrib. à l'étude des sucres chez les diabétiques », *Arch. de méd. expériment.*, nov. 1898, p. 837 ; — Ch. ACHARD et G. DESBOUIS, « Recherches sur l'utilisation des sucres à l'état normal et pathologique », *Ibid.*, mars 1914, p. 105.

4. DE RENZI, *Congr. ital. de méd. int.*, 1896 ; — DE RENZI et REALE, « Le lévulose dans le diabète, sa valeur comme agent d'épargne de l'albumine », *Sem. méd.*, 1896, p. 444 ; — W. HALE WHITE et K. GRUBE, « Ueber die Anwendung der Lävulose bei Diabetes mellitus », *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1894, Bd 26, p. 332 ; — BOHLAND, « Ueber den Einfluss der Lävulose auf die Traubenzuckerausscheidung bei Diabetes, und über einige gegen denselben empfohlen Arzneimittel », *Therap. Monatschr.*, août 1894, p. 877 ; — HAYCRAFT, « Lävulose bei Diabetikern ; ihre theilweise Umwandlung in Glykose », *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1894 ; — P. PALMA, « Ueber die Verwertung der Lävulose und Maltose beim Diabetes mellitus », *Zeitschr. f. Heilk.*, 1894, Bd 15, p. 272 ; — A. FERRANNINI, *Policlin.*, 1^{er} nov. 1899.

cemment Desgrez, Bierry et Rathery (1) sont revenus sur cette question et concluent que le lévulose doit être donné à la dose fractionnée de 30 grammes par jour en surveillant les urines, de manière à diminuer, s'il y a lieu, dans la ration, les hydrates de carbone formateurs de glycose, car il peut arriver que la glycosurie augmente. Le lévulose convient aussi pour les accidents d'acido-cétose. En même temps il importe de donner des phosphates et des vitamines B et d'équilibrer dans la ration les albumines, les graisses et les hydrates de carbone. Le pouvoir anticétogénique du *d*-pectose est supérieur à celui du *d*-glycose.

Composition de quelques féculents (0/0 de matières digérées) :

	Hydrates de carbone	Matières azotées	Matières grasses	Eau	Calories
Tapioca	84,56	0,37	0,17	12,07	349,93.
Farine de banane	84,44	3	0,32	9,60	334,20
Arrow-root.....	82,50	0,88	0,18	13,36	344,10
Farine de blé vert.....	77,65	10,75	2,15	7,47	358,20
Farine de riz	77,60	6,35	0,33	11,36	351,08
Semoule.....	74,73	9,10	0,67	10,86	352,73.
Farine de seigle	73,47	7,71	1,23	12,61	346,71
Farine de froment	72,73	10,12	1	12,05	352,12
Macaroni	72,34	10,46	0,70	11,09	349,19
Farine d'avoine.....	71,80	12,05	5,80	7,20	389,20
Maïs	70,42	7,17	3,04	14,04	348,85
Nouilles	68,66	10,70	0,67	10,88	335,20.
Farine d'orge	67,96	9,70	1,96	14,16	339,74
Farine de pois	62,97	21,83	1,31	11,46	342,22
Farine de fèves	60,70	23,23	2,14	10,57	345,39
Farine de lentilles	59,18	24,28	1,46	11,95	337,41
Farine de soja	24,43	53,98	1,87	8,60	355,25.
Pommes de terre bouillies	20,62	2,17	0,09	74,99	94,94.
Pommes de terre fraîches .	20,07	1,73	0,11	76,10	90,93
Topinambours	17,12	1,56	0,15	79,17	78,46
Crosnes	15,62	2,29	0,11	78,62	75,15
Petits pois verts	15,10	5,45	0,43	76,56	89,93
Fèves vertes.....	9,15	4,56	0,30	84,07	60,40

On a coutume, pour l'établissement du régime antidiabétique, de diviser les aliments en deux groupes : les uns permis, les autres défendus, suivant leur teneur en glycose ou substances génératrices de glycose. Cette dichotomie est trop absolue ; car on ne saurait guère établir une limite bien tranchée entre les deux groupes, et certains aliments riches en glycose n'ont guère d'inconvénients s'ils ne sont pris qu'en minime quantité : quelques grains de raisin, un morceau de sucre sont mieux

1. DESGREZ, BIERRY et RATHERY, « Le lévulose dans le traitement du diabète », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 31 oct. 1922, p. 167.

tolérés qu'une ration de pain dit antidiabétique, ou de telle autre spécialité alimentaire recommandée aux diabétiques.

Il convient donc, dans cette classification, d'apporter quelque critique.

Le *pain* est un aliment d'autant plus nuisible qu'il est d'habitude, en notre pays surtout, consommé en grande quantité. Il y a, dans 100 grammes de pain, environ 53 grammes d'hydrates de carbone fournissant 60 grammes de glycose. La croûte en contient plus que la mie, parce qu'elle est plus condensée : on y trouve 66 d'hydrates de carbone contre 47 dans la mie.

L'industrie fabrique différentes sortes de pains relativement pauvres en amidon. La plupart sont préparés au gluten, mais beaucoup ferment encore de trop fortes quantités de féculents pour pouvoir être largement consommés. On fait des pains d'amandes, de soja, d'aleurone.

Ces pains contiennent de 7 à 35 0/0 d'hydrates de carbone, pour 18 à 75 0/0 de matières azotées.

On prépare en Amérique, pour donner l'illusion du pain, un mélange de gélose et de pellicules de son.

L'échaudé, la brioche contiennent seulement trois ou quatre parties d'amidon pour 1 d'azote et sont préparés avec du beurre ; ils peuvent, dans une certaine mesure, être conseillés à la place du pain.

Les *féculents*, d'une façon générale, sont interdits : riz, maïs, pommes de terre, fécules alimentaires (sagou, tapioca, arrow-root), pâtes (macaroni, vermicelle, semoule), haricots blancs et flageolets, pois, lentilles, fèves, marrons, châtaignes.

Les pommes de terre bénéficient d'une sorte d'exception dans l'interdiction de ces féculents : Mossé a remarqué qu'à poids égal elles sont souvent mieux tolérées que l'amidon du pain ; de plus elles apportent de la potasse et concourent à maintenir l'alcalinité humorale. Il est certain que par leur volume elles rassasient facilement les malades ; en outre elles se prêtent à de multiples préparations culinaires qui rendent le régime plus acceptable. On peut donc les déconseiller moins formellement que d'autres farineux, et les faire servir à remplacer le pain en les ajoutant, cuites à l'eau, à la viande. Mais il importe toujours d'en modérer la quantité.

Van Noorden a soutenu que la farine d'avoine donne moins de glycosurie que d'autres et a préconisé la cure d'avoine dans le traitement du diabète. Cette cure paraît avoir surtout l'avantage de restreindre la ration totale, d'autant plus que la farine d'avoine est moins bien utilisée dans l'intestin (1).

Les légumes secs contiennent, pour 1 gramme d'hydrates de carbone,

1. Étudiant l'action des aliments hydrocarbonés sur l'hyperglycémie, C. BONORINO UDAONDO et M. CASTEIGTS (« Influence de certains aliments hydrocarbonés sur la glycémie de l'homme normal ou diabétique », Soc. de biol. de Buenos-Ayres, oct. 1922, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 88, p. 392) les ont ainsi classés par ordre ascendant : avoine, pomme de terre, riz, pain, glycose.

environ 4 fois plus d'albumine que le pain, soit 2 grammes d'amidon pour 1 d'azote. Mais ils ne se consomment pas sous de très petits volumes et l'albumine végétale est moins nutritive que l'albumine animale.

Les légumes aqueux, les légumes verts sont des aliments précieux, quoique pauvres en azote, parce qu'ils n'apportent presque pas de glycose, qu'ils sont suffisamment sapides, qu'ils permettent de varier les menus et qu'ils se prêtent à des préparations culinaires où ils incorporent des graisses, enfin parce qu'ils fournissent des alcalis (1). Mais il faut éviter les melons, betteraves, carottes, oignons, raves.

Les salades à l'huile, les salades cuites, les épinards, chicorées, laitues, les haricots verts sont très recommandables.

Certains légumes doivent être « blanchis » avec une grande quantité d'eau bouillante et bien égouttés, parce qu'ils perdent ainsi la plus grande partie de leurs hydrates de carbone, comme on peut s'en rendre compte sur le tableau suivant :

	Avant la cuisson	Après la cuisson
Choux-fleurs.....	3,2	1,4
Choux cabus	5,7	3,2
Épinards	3	0,8
Asperges.....	2,6	1,6
Raves	3,1	2,4
Choucroute	»	1,2

Il faut aussi noter que les légumes riches en cellulose fournissent moins de glycose à quantités égales d'hydrates de carbone, la cellulose n'étant presque pas utilisée.

La courge, d'après Lépine, renferme moins de 6 0/0 d'hydrates de carbone et 1 partie d'albumine.

Les radis, carottes et navets ne sont pas à recommander.

Les fruits ont une richesse très inégale en sucres et en glycose en particulier. A vrai dire la plupart des analyses n'évaluent les sucres qu'en bloc, sans distinguer leur nature.

Les noyaux de fruits : amandes, noisettes, noix, renferment très peu d'hydrates de carbone. De même, les olives et pistaches.

Au contraire, le raisin contient beaucoup de glycose (10 à 20 0/0). Les dattes (70 0/0), les figes sèches (55 0/0), les bananes (25 0/0), les pruneaux renferment trop de sucre pour pouvoir être autorisés.

Il en est de même encore des grenades (10 0/0), des figes fraîches et des pommes (9 0/0). Pourtant la pomme, qui forme un certain volume d'aliments et dont on ne consomme généralement pas une grande quantité, est souvent permise.

1. 100 gr. d'épinards donnant 38 calories, contiennent 1^{gr},6 de cendres alcalines.
100 gr. de blé, donnant 350 calories, contiennent 1^{gr},8 de cendres alcalines.

D'autres fruits sont assez pauvres en glycose et n'en renferment guère que 5 à 6 0/0 : ce sont les fruits des rosacées : abricots, pêches, poires, fraises, framboises ; les groseilles, les oranges, le melon. Mais on ne saurait les permettre qu'en petite proportion.

Certains praticiens ont néanmoins conseillé des cures de fruits. Les fruits frais ont l'avantage de former un certain volume avec peu de matières nutritives, ce qui convient quand la restriction alimentaire est indiquée ; et ils fournissent des acides organiques qui alcalinisent les humeurs.

Les fruits frais sont, sous ce rapport, préférables aux fruits cuits qu'on mange ordinairement en plus grande quantité parce qu'ils forment un volume moindre, et qui réclament souvent l'addition de sucre. Les confitures seront absolument proscrites.

Le cacao sans sucre pourra servir à donner sa saveur à certaines préparations, à des entremets ; quant au chocolat ordinaire, il sera interdit.

Les *aliments proléiques et gras* forment le fond du régime des diabétiques, encore que leur usage trop abondant ou trop exclusif puisse être nuisible.

La *viande* de boucherie, la viande fumée, les salaisons, la charcuterie, les poissons frais, ou fumés ou conservés dans l'huile, sont en principe autorisés. Mais le choix et la forme culinaire de ces aliments restent subordonnés à l'état nutritif de chaque diabétique, selon qu'au syndrome hyperglycémique s'associent d'autres syndromes dystrophiques comportant leurs indications diététiques particulières. Il en est de même des moules, huîtres, homards, langoustes, crevettes, crabes, escargots, grenouilles. Il en est de même aussi des œufs, des abats.

Les *fromages gras* (fromage blanc, Port-Salut) sont riches à la fois en caséine et en graisse et pauvres en hydrates de carbone.

La *crème fraîche*, surtout si elle a été centrifugée, contient fort peu de lactose et ne forme guère de glycose.

Le *beurre frais*, l'*huile*, le *lard*, les graisses animales ont l'avantage de fournir d'abondantes calories, mais leur emploi est à surveiller en cas de menace d'acétonémie.

L'*huile de foie de morue* est prescrite quelquefois avec avantage.

On évitera, dans la préparation des aliments, les sauces à la farine, la chapelure. On usera au contraire des corps gras, du jaune d'œuf, pour faire des sauces au beurre, à la mayonnaise, à la crème. La farine d'*arrow-root* peut être recommandée pour la confection des sauces, car il en faut 10 fois moins que de farine de froment.

Les *condiments*, en principe, sont permis : sel, poivre, vinaigre, moutarde, raifort, estragon, aromates ; mais leur usage doit être modéré pour éviter d'accroître la soif. Le jus de citron a l'avantage d'alcaliniser les humeurs.

Quant aux condiments sucrés, tous ceux qui renferment du glycose

sont à éviter. Les autres sucres assimilables ne sont pas assez sapides pour le remplacer. C'est donc à des préparations pharmaceutiques qu'il faut recourir, principalement à la saccharine, mais il convient d'en restreindre l'usage au minimum pour éviter les troubles dyspeptiques. Beaucoup de malades, au demeurant, arrivent à perdre le désir de la saveur sucrée. La saccharine est un dérivé de l'acide benzoïque ; la dulcité est la paraphénétolcarbamide.

La ration de protéines suffisante est estimée par Linossier à 1 gramme par kilogramme, par von Noorden à 1^{gr},20, par Marsh, Neuburgh et Holly à 0^{gr},60, par Assmann à 0^{gr},50 (1), par Petren à 0^{gr},30. On fait remarquer que la dépense d'utilisation des albumines est beaucoup plus forte que celle des graisses, et que leur restriction s'impose plus que celle de ces dernières.

Maignon avait préconisé des émulsions d'huile, qui sont peu appétissantes. Comme ce sont les acides gras renfermant un nombre pair d'atomes de carbone qui sont cétogènes, on a cherché des corps gras où le nombre de ces atomes est impair : on a préconisé en Amérique l'*in-larvine* de Max Kahn, éther glycérique de l'acide margarique ; mais son prix élevé le rend inaccessible à la grande majorité des cas.

Ce corps est additionné de 12 0/0 d'huile minérale pour le rendre fusible à 38°. Il se donne à la dose de 2 ou 3 cuillerées à soupe par jour, soit 30 à 45 grammes, dont chaque gramme fournit 8 calories. S'il ne produit pas de cétose, il produit des acides lactique et pyruvique qui risquent d'entraîner l'acidose (2).

Enfin les *boissons sucrées* doivent être interdites. La bière (5 0/0), le cidre contiennent trop d'hydrates de carbone. Les vins sucrés, le champagne qui peut renfermer plus de 12 0/0 de sucre, les liqueurs sucrées également. Mais on peut permettre en quantité modérée, réserve faite d'autres contre-indications, un peu de vin ou même d'alcool.

L'eau est, en somme, la meilleure boisson du diabétique. On pourra l'additionner d'un peu de jus de citron.

En pratique, il est bon de commencer par instituer un régime strict, privé d'hydrates de carbone, pour diminuer et effacer la glycosurie ; puis, quand le sucre a disparu de l'urine, d'ajouter à la ration, progressivement, une certaine quantité de féculents, par exemple 100 grammes de pommes de terre, jusqu'à ce que la glycosurie repaïsse et ensuite de rester un peu en deçà de cette limite, surtout si la glycémie reste au-dessus de la normale. Puis on remplacera les fécu-

1. MARSH, NEWBURGH et HOLLY, *Arch. of int. med.*, janv. 1922 ; — ASSMANN, *Mediz. Klin.*, 1923.

2. HARRY LUNDIN, *Journ. of metab. res.*, juill.-août 1923, vol. 4, p. 151 ; — Fred. MODERN, *Ibid.*, p. 177 ; — Voir aussi VI^e partie, le traitement de l'acidocétose.

lents les uns par les autres, afin de rechercher ceux qui sont le mieux utilisés. Tous ces essais seront l'objet des contrôles nécessaires.

Chez beaucoup de diabétiques, il y a lieu de restreindre la quantité totale des aliments, parce que ces malades, devenus gros mangeurs, sont accoutumés à dépasser leurs besoins alimentaires et parce que le régime antidiabétique auquel on les soumet n'exige pas une pareille ingestion.

D'une manière générale, quand le poids du malade dépasse ce qu'il devrait être par rapport à la taille, il y a lieu d'instituer une cure d'amaigrissement. Il y a aussi nombre de diabétiques chez qui la diminution des protéiques augmente la capacité glycolytique. Lépine conseillait la restriction des albumines toutes les fois que l'excrétion d'urée dépassait 0^{gr},04 par kilogramme.

Mais quand le poids est notablement inférieur à ce qu'il devrait être, il faut se garder d'abaisser la ration totale. Il importe alors de ne pas proscrire complètement les hydrates de carbone et d'en donner au moins 50 grammes par jour; il faut essayer la tolérance des graisses, à la fois sous le rapport de la digestion et de l'acétonémie, et essayer aussi la tolérance des protéiques, en dosant l'urée excrétée, en surveillant la glycosurie et l'acétonurie.

Dans le diabète consomptif, il faut toujours donner une certaine quantité de féculents et rapprocher le plus possible le régime de l'équilibre normal entre les hydrates de carbone, les graisses et les protéiques. Une tolérance hydrocarbonée inférieure à 50 grammes sera toujours d'un pronostic fâcheux.

Pour assurer une ration suffisante et équilibrée, on se souviendra des proportions normales des différentes substances alimentaires, pour un homme de 65 kilogrammes :

Albumines	82 grammes
Graisses	30 —
Hydrates de carbone	338 —

Suivant von Noorden, l'équilibre azoté peut être souvent maintenu avec peu de protéiques, peu d'hydrocarbonés et beaucoup de graisses. C'est le principe du régime de Petren. Mais si l'on remplace dans la ration tous les hydrates de carbone par des graisses, on provoque un déficit d'azote.

L'influence défavorable du régime carné, chez le chien dépancréaté traité par l'insuline, ressort des expériences de Hédon et de Péneau et Simonnet (1).

Un grand nombre de régimes systématisés ont été préconisés pour le

1. H. PÉNEAU et H. SIMONNET, « Présentation d'une chienne dépancréatée depuis 13 mois », Soc. de pathol. comp., 10 mars 1925, *Rev. de pathol. comp.*, 5 avril 1925, p. 58.

diabète. La plupart, du moins dans ces derniers temps, sont des régimes de restriction totale des aliments en même temps que de restriction particulière des hydrates de carbone.

Le régime strict de Falta comporte : 160 grammes d'albumine (soit 24 grammes d'azote) et 20 grammes d'hydrates de carbone ; il fournit 2.800 calories.

Exemple :

Petit déjeuner : café ou thé 100 grammes ; crème 100 grammes ; 1 œuf ; pain de gluten et beurre.

Déjeuner de midi : bouillon, 1 œuf, légumes, 120 grammes de viande, pain de gluten, dessert (œuf, crème, saccharine et gélatine).

Goûter : café ou thé 100 grammes, crème, pain de gluten et beurre, jambon ou sardines à l'huile 50 grammes.

Dîner : viande 80 grammes, légumes et salade, fromage 50 gr. ; pain de gluten, beurre, radis, vin.

Après deux ou trois jours de ce régime, le malade est mis deux ou trois jours à un régime de légumes fournissant 2.000 calories, avec 90 grammes d'albumine et 25 grammes d'hydrates de carbone : soit 800 à 1.000 grammes de légumes foliacés, 15 grammes de beurre et 80 grammes de lard, des œufs, de la crème, du pain de gluten, des fruits, du bouillon et du vin.

Ensuite on prescrit un jour de jeûne avec seulement du café, du thé, du bouillon et du vin. Puis deux jours d'avoine, avec 250 grammes d'avoine, 100 grammes d'albumine et 25 grammes de beurre ; suivis de deux ou trois jours de légumes, et ensuite d'un régime plus varié.

Falta prescrit par exemple pour les jours de légumes : 5 repas avec 1 plat ou potage d'amylacés et 30 grammes de pain de gluten avec 600 grammes de légumes et 220 grammes de beurre, ce qui comporte 50 grammes d'albumine et 130 à 180 grammes d'hydrates de carbone et fournit 2.800 calories.

Il est évident que de pareils régimes ne peuvent guère être appliqués, avec les soins et la surveillance qu'ils nécessitent, que dans des maisons de santé spécialement équipées. La pratique usuelle exige plus de souplesse et de simplicité tout à la fois.

La cure de jeûne d'Allen et Joslin consiste à supprimer les graisses pendant deux jours, puis les albumines en diminuant les hydrates de carbone de moitié chaque jour jusqu'à 10 grammes seulement par jour. Si le sucre n'a pas disparu des urines au bout de quelques jours, on donne au sujet une ration comportant 1 gramme d'albumine et 0gr,50 d'hydrates de carbone par kilogramme pendant deux jours, puis on prescrit le jeûne strict. Après disparition de la glycosurie, on donne 5 à 10 grammes d'hydrates de carbone contenus dans 150 à 300 grammes de légumes choisis parmi ceux où la proportion d'amidon est au-dessus de 5 0/0 ; puis on en augmente graduellement la quantité

en donnant de l'albumine à la dose de 20 grammes qu'on augmente jusqu'à 1 gramme par kilogramme. Enfin on autorise les graisses, de 5 à 25 grammes par jour, jusqu'à ce que le poids cesse de diminuer et que l'on atteigne 30 calories par kilogramme. Si le sucre reparait dans l'urine, on prescrit de courtes périodes de jeûne et l'on revient aux régimes plus sévères.

La cure de pommes de terre de Mossé, la cure d'avoine de von Noorden, la cure de farines de Blum, la cure de légumes secs de Marcel Labbé, la cure de légumes verts, la cure lactée de Dongkin, les jours de légumes, les jours sans graisse, la cure de jeûne avec purgation de Guelpa, ne peuvent être appliquées que d'une façon temporaire et réclament, surtout s'il s'agit de diabète grave et consomptif, une surveillance très attentive.

La cure de Petren consiste à donner surtout des graisses, 200 à 250 grammes sous forme de beurre, lard, crème, des légumes cuits et des fruits, et à supprimer la viande, le lait, le fromage et les féculents, en ne permettant que 80 à 100 grammes d'hydrates de carbone tous les trois jours.

Newburgh et Marsh (1) avaient aussi préconisé le régime gras.

Table des albumines contenues dans les différents aliments.

Viandes	18 à 25 grammes	0/0
Filet de bœuf	20	—
Fromages	20 à 30	—
Légumes secs	20 à 25	—
Céréales et dérivés	8 à 12	—
Légumes verts, fruits	0,5 à 1,5	—
Fruits secs	2	—
Tapioca, sagou	traces	—
4 œufs	25 grammes	

Le pouvoir diabétique des albuminoïdes, d'après Falta (2), c'est-à-dire le poids de glycose qu'ils peuvent former, est égal à celui des hydrates de carbone diminué de $\frac{1}{5}$.

Le régime strict de Falta comprend dans la ration journalière :

- 250 grammes de viande ou poisson ;
- 500 à 700 grammes de bouillon ;
- 4 œufs ;
- 50 grammes de fromage mi-gras ;
- 1/3 litre de crème ;
- 150 grammes de beurre ;

1. L.-H. NEWBURGH et Ph.-L. MARSH, « Further observations on the use of a high fat diet in the treatment of diabetes mellitus », *Arch. of. int. med.*, 15 avril 1923, vol. 31, p. 455.

2. FALTA, *Die Mehlfrüchtlekur bei Diabetes mellitus*, 1920.

- 600 à 800 grammes de légumes foliacés ;
 6 noix ou 10 noisettes ;
 150 grammes de groscilles à maquereau, de fruits désuérés, de rhubarbe ;
 30 grammes de pain de gluten ;
 400 grammes de vin ;
 30 grammes de cognac ;
 2 feuilles de gélatine pour les entremets ;
 Quelques condiments.

Les troubles nutritifs qui s'ajoutent souvent à l'insuffisance glycolytique nécessitent de leur côté des précautions diététiques et compliquent singulièrement l'établissement d'un régime approprié.

Dans le groupe des diabètes dits arthritiques, il y aura lieu, d'une façon générale, de restreindre la ration carnée, de conseiller l'exercice, l'usage d'eaux modérément alcalines. On appliquera les restrictions alimentaires relatives à l'obésité, à l'uricémie, à l'oxalémie, à l'hypercholestérinémie. Dans le cas d'hyperlipémie, en particulier, il paraît judicieux, suivant le conseil de Chauffard, d'éviter un régime trop gras.

L'association clinique de l'hyperazotémie à l'insuffisance glycolytique est la source de très grandes difficultés thérapeutiques, car la privation des protéiques étant la base du régime contre l'excès d'azotémie, le sucre et les hydrates de carbone sont ordinairement la principale ressource pour fournir les éléments d'un régime varié. Leur suppression simultanée oblige alors à recourir très largement aux graisses, ce qui expose à l'acido-cétose.

Poids des mets usuels contenant 100 grammes d'hydrates de carbone.

Farines, semoules ou gruaux de céréales (orge, avoine, riz, maïs, blé, blé vert, millet, sarrasin), macaroni, nouilles, vermicelle.....	140 grammes
Légumes secs (haricots, fèves, pois secs, lentilles).....	175 —
Mie de pain (la croûte contient des quantités variables).....	190 —
Châtaignes fraîches et pelées, cacao en poudre.....	260 —
Raisin.....	450 —
Pommes de terre crues ou cuites à l'eau, bananes pelées, haricots mange-tout.....	500 —
Petits pois verts, prunes, poires, pommes douces, pêches, abricots, figues fraîches, noix, noisettes, amandes, légumes riches en inuline (crosnes, artichauts, topinambours, hélianthus).....	650 —
Flageolets, oranges, mandarines, cerises.....	850 —
Carottes, betteraves.....	1.000 —
Fraises, airelles, choux-raves, céleris-raves.....	1.300 —
Lait de vache, légumes foliacés, fruits de cucurbitacés, rhubarbe, fruits verts, fruits désuérés dans l'eau.....	2.000 —
Pain de gluten.....	4.000 —

2. — *Hygiène générale.*

Les prescriptions d'hygiène générale concernent toutes les formes de diabète.

Il importe que les diabétiques digèrent bien, afin d'être en mesure d'assimiler la quantité d'aliments nécessaire et le plus possible d'hydrates de carbone.

Pour le maintien de la nutrition générale, il importe qu'ils fassent de l'exercice, mais cet exercice sera très modéré quand il s'agit de diabète consomptif, et, suivant les cas, il sera variable comme nature et durée.

D'une manière générale, tous les genres d'excès et de changements brusques dans la manière de vivre sont à déconseiller aux diabétiques.

3. — *Cures hydro-minérales.*

Certaines cures hydro-minérales sont profitables aux diabétiques. Les plus classiques sont celles de Vichy et de Carlsbad ; mais, à vrai dire, ce sont plutôt les troubles associés de la nutrition qui sont justiciables des cures hydro-minérales que le syndrome d'hypoglycolyse.

En effet, on considère comme contre-indiqué l'envoi aux stations d'eaux minérales des cas de diabète consomptif, de diabète compliqué de tuberculose, de cirrhose ou de néphrite.

On envoie surtout à Vichy les diabétiques dont le foie est gros et qui sont légèrement ictériques et les petits diabétiques dont la glycosurie est intermittente.

Les diabétiques obèses sont adressés à Brides, les uricémiques à Vittel, Contrexéville, Évian.

La Bourboule est conseillée aux petits diabétiques avec asthénie et anémie, accidents cutanés ; Saint-Gervais à ceux qui sont affectés de dermatoses ; Royat, Bagnoles-de-l'Orne à ceux qui présentent des troubles vasculaires.

Les cures climatiques, les stations d'altitude, les cures de repos conviennent aux diabétiques affectés de troubles nerveux de nature psychique.

4. — *Modifications thérapeutiques de la nutrition.*

Après la restriction des apports de glycose par l'alimentation, une seconde indication fondamentale dans le traitement du diabète consiste à modifier les actes nutritifs dont dépend la régulation du glycose et l'hyperglycémie.

On a cherché d'abord à MODÉRER LA GLYCOGÉNIE, dans la convic-

tion où l'on était, après Cl. Bernard, que l'excès de transformation de glycogène en glycose jouait un rôle important dans le diabète.

Nombre de médicaments ont été conseillés sous ce rapport. L'*anlipyrine*, appliquée empiriquement par Gonner (1), a joui d'une certaine faveur ; elle agirait à la fois sur le système nerveux et, d'après Lépine et Porteret, sur la cellule hépatique ; son action serait rapide et son emploi ne devrait pas être prolongé. Comme elle rend l'urine lévogyre, il importe, chez les malades soumis à son emploi, de doser le sucre urinaire autrement qu'au polarimètre. On a préconisé aussi le pyramidon, la quinine, qui, en circulation artificielle dans le foie, restreint d'après Lépine et Martz, la destruction du glycogène.

L'*opium* agit sur le système nerveux ; il diminue la polyurie et la glycosurie. La circulation de morphine dans le foie ne diminue pas la destruction du glycogène. La belladone, les bromures ont été parfois employés.

L'opothérapie hépatique diminue chez les animaux la glycosurie provoquée par l'injection de glycose, d'après Gilbert et Carnot.

Les *alcalins*, le bicarbonate de soude, les eaux alcalines ont été fort souvent employés. Dans le cas d'acido-cétose, il est bon d'y recourir, mais sans excès et sans produire une alcalinisation trop forte des urines.

On a cherché aussi à STIMULER LA GLYCOLYSE.

L'*exercice* est conseillé pour cet objet, mais il convient d'éviter, dans le diabète, la fatigue et la sudation.

L'*électricité* sous diverses formes, notamment les courants de haute fréquence, la radiothérapie, ont été préconisés.

Selon Slosse (2), le thorium B diminue les corps cétoniques, épargne les graisses en permettant une meilleure utilisation du glycose.

Les oxydants, qui comprennent l'oxygène en inhalations, le manganèse, les alcalins, les cures d'altitude, n'ont pas une action bien directe sur le processus de la combustion du glycose, mais peuvent convenir pour d'autres troubles associés.

Se fondant sur le rôle attribué aux phosphates dans la fermentation alcoolique par Harden et Young, Desgrez, Bierry et Rathery (3) conseillent les phosphates monovalents et bivalents qui accroissent l'effet hypoglycémique de l'insuline. Max et Morris H. Kahn ont préconisé le chlorure de calcium en injections dans les veines (4).

La *levure de bière* a été donnée aux diabétiques parce que le suc de levure, d'après Buchner, a des propriétés glycolytiques (5). Ses résultats

1. GÖNNER, *Corresp.-Blatt f. Schweiz. Aerzte*, 1^{er} oct. 1887, p. 604.

2. A. SLOSSE, « Action du thorium B sur les animaux dépancréatés et sur le diabète », *Soc. belge de biol.*, 13 oct. 1923, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 89, p. 814.

3. DESGREZ, BIERRY et RATHERY, *C. R. de l'Acad. des sc.*, 11 mai 1925.

4. Max et Morris H. KAHN, « The lime deficiency of diabetes », *Arch. of int. Med.*, 15 août 1916, p. 212.

5. CASSAET et Marc BEYLOT, « De la levure de bière dans le diabète sucré », *Bull. méd.*, 15 déc. 1897, p. 1165.

étaient médiocres. Cependant, Desgrez, Bierry et Rathery, se fondant sur l'action favorisante de la vitamine B à l'égard de l'assimilation des hydrates de carbone, ont récemment recommandé son emploi (15 grammes par jour).

On a essayé quelquefois des *sérums* et des *systèmes glycoliques*.

Legiardi a injecté un sérum antihypophysaire, obtenu chez l'animal injecté avec de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse, et qui serait actif contre le diabète (1).

L'*opothérapie* a été employée sous diverses formes. L'*opothérapie* thyroïdienne donne des résultats plutôt défavorables en augmentant la désassimilation. L'*opothérapie* pancréatique avait donné des résultats douteux par voie buccale, encore que Lépine eût signalé quelques effets assez bons avec la pancréatine.

Je ne rappellerai pas la série des tentatives qui avaient été faites avec divers extraits pancréatiques avant la découverte de l'insuline (p. 652).

Celle-ci a mis aux mains des médecins une préparation maniable d'extrait endocrine du pancréas permettant d'activer efficacement la glycolyse.

5. — Application de l'insuline au traitement de l'insuffisance glycolytique.

La préparation de l'insuline, son action physiologique, les accidents qu'elle peut provoquer ont été exposés plus haut (p. 564). Il ne nous reste donc plus qu'à examiner son application à la thérapeutique des états diabétiques.

1. — **DOSAGE.** — Le dosage de l'insuline est encore très incertain dans les diverses préparations. L'unité, pour les auteurs canadiens, était la quantité qui abaisse à 0^{gr},45 0/00 la glycémie d'un lapin de 2 kilogrammes. Mais il y a des variations qui tiennent à l'individu et à des conditions inconnues (2). En outre, certains expérimentateurs, par exemple Chabanier, ont adopté une unité différente. Enfin, pour l'usage thérapeutique chez l'homme, on a substitué généralement à l'unité primitive, dite *unité physiologique* ou mieux *expérimentale*, une unité plus faible, qui est le tiers de la précédente et qui est dite *unité clinique* ou mieux *thérapeutique*.

Comme le remarquent très justement Desgrez, Bierry et Rathery (3),

1. C. LEGIARDI-LAURA, *New-York med. Journ.*, 16 mai 1923.

2. Les lapins éthyroïdés seraient plus sensibles à l'insuline. L. DUCHENEAU, « Action de l'insuline sur les lapins éthyroïdés », *Soc. argentine de biol.*, 15 nov. 1923, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 90, p. 248.

3. A. DESGREZ, H. BIERRY et F. RATHERY, « Sur un mode de titration de l'insuline », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 25 mars 1924, p. 407.

il conviendrait d'évaluer les doses employées pour le traitement, comme on le fait pour toutes les préparations opothérapiques, en poids, en centigrammes pour celles qui sont à l'état de poudres, et en volume, en centimètres cubes, pour celles qui sont à l'état liquide.

Au surplus, la titration physiologique n'a aucune rigueur pour l'usage thérapeutique et l'on observe de grandes variations dans les effets, suivant chaque cas particulier, en raison du poids du sujet, de son âge, les enfants étant plus sensibles, et aussi en raison du régime suivi, car Sherrill, Allen, Williams ont constaté que l'effet était moindre avec un régime riche en calories. Il semble aussi que la quantité des réserves glycogéniques intervienne dans les effets de l'insuline.

2. — MODE D'EMPLOI. — L'insuline, sous ses différentes formes pharmaceutiques, s'emploie en injections sous-cutanées ou intra-musculaires. Les auteurs canadiens préféraient d'abord les premières, mais on utilise plutôt les secondes. La voie veineuse est réservée aux cas exceptionnels de coma grave, dans lesquels il est nécessaire d'agir très vite.

Quant à l'introduction par voie buccale (1), elle paraît généralement inefficace, parce que l'insuline est détruite par les sucs digestifs. Cependant l'intestin peut l'absorber, comme Hachen et Mills l'ont reconnu en l'introduisant directement dans une anse intestinale chez le chien. Chez l'homme, Sutter, Gibbs et Murlin l'ont fait pénétrer dans le duodénum avec le tube d'Einhorn en l'acidulant, mais il faut alors en introduire de très fortes doses pour obtenir quelque effet. Mendel, Wittgenstein et Wolfenstein semblent avoir eu des résultats plus encourageants par l'application perlinguale, c'est-à-dire en faisant absorber l'insuline gardée dans la bouche sans l'avaler.

On a essayé encore, et généralement sans succès pratique, l'introduction rectale (2), l'insufflation nasale (3), l'injection vaginale, les onctions cutanées.

On a tenté aussi l'ingestion d'insuline non purifiée, par conséquent moins coûteuse, enrobée dans une enveloppe attaquée seulement dans l'intestin, et légèrement acidifiée par addition d'un acide organique ou de phosphate acide de sodium.

3. — ACCIDENTS. — La pureté de l'insuline est une condition très

1. M. GAENSSLEN, *Klin. Wochenschr.*, 8 janv. 1925.

2. S.-V. TELFER, « The administration of insulin by injection », *Brit. med. Journ.*, 28 avril 1923, p. 715; — B. MENDEL, A. WITTGENSTEIN et E. WOLFFENSTEIN, *Klin. Wochenschr.*, 18 mars 1924, n° 12; — L. BLUM, « L'administration perlinguale de l'insuline », *Soc. de biol. de Strasbourg*, 11 avril 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 91, p. 199; — J.-R. MURLIN, C.-C. SUTTER, R.-S. ALLEN et H.-A. PIGER, *Endocrinology*, mai 1924; — E. GIERTZ, « De quelques essais d'administration de l'insuline par voie buccale spécialement au point de vue de l'âge des patients et de l'état fonctionnel de l'estomac », *Acta med. scandinav.*, 1925, vol. 61, p. 295.

3. M. LABBÉ, F. NÉPVEUX et P. FORSANS, « L'emploi de l'insuline en suppositoires », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*, 17 oct. 1924, p. 1431.

nécessaire, mais difficile à vérifier très exactement. C'est vraisemblablement aux impuretés que sont dus les accidents d'érythèmes, d'urticaire, d'abcès aseptiques ou non, d'anaphylaxie, qui ont été quelquefois observés, et qui cessent parfois quand on change de lot d'ampoules ou de préparation (Voir ci-dessous, p. 691).

L'insuline doit être administrée avec quelque prudence. Nous avons vu que chez l'animal elle peut entraîner des accidents. Chez l'homme, on en peut observer aussi.

Parfois les malades n'éprouvent guère qu'une certaine nervosité, une sensation de faim ; certains auteurs ont insisté sur la diplopie, qui serait un trouble particulièrement précoce ; ces malades peuvent avoir des sueurs et des trembléments. Dans des cas plus sérieux, c'est de l'abattement, un état semi-comateux ; enfin le coma véritable. De même que chez l'animal on peut combattre et prévenir ces accidents en faisant ingérer du glycose et du jus d'orange. Pour aller plus vite, on peut tenir prête une solution stérile de glycose pour l'injecter dans une veine, à la dose de 5 à 20 grammes de ce sucre. Enfin, dans les cas graves, on y peut ajouter avec avantage 1 milligramme d'adrénaline ou du chlorure de calcium.

Ces accidents, attribués surtout à l'hypoglycémie brusque qui modifie l'équilibre de composition du sang, relèvent probablement aussi, pour une certaine part, comme le remarquent Desgrez, Bierry et RATHERY, d'impuretés de la préparation. Ils semblent avoir diminué de fréquence et de gravité avec les perfectionnements apportés à celle-ci.

Selon André WEILL et LAUDAT (1), d'après l'étude d'un cas de diabète rénal, dans lequel, après ingestion de glycose, la glycémie s'abaissait à 0^{gr},48 0/00, les seuls symptômes de l'hypoglycémie seraient les sensations de faim et de faiblesse des jambes.

4. — EFFETS. — L'effet le plus frappant de l'insuline, chez l'homme comme chez l'animal, est l'hypoglycémie, qu'on observe non seulement chez le malade atteint d'insuffisance glycolytique, mais aussi chez le sujet normal. Pareillement l'insuline empêche ou modère l'hyperglycémie temporaire qui suit l'ingestion de glycose (hyperglycémie alimentaire) et l'injection d'adrénaline ou d'extrait hypophysaire.

Chez les diabétiques, il y a des cas où une forte dose d'insuline est nécessaire pour abaisser la glycémie et même il semble qu'il y ait de véritables insulino-résistances. J'ai observé une jeune femme qui, avec des doses de 90 unités physiologiques, n'éprouvait que des variations insignifiantes de son taux glycémique (2).

1. André WEILL et LAUDAT, « A propos du syndrome d'hypoglycémie », *C. R. de la Soc. de biol.*, 31 janv. 1925, t. 92, p. 246.

2. Ch. ACHARD, *Cinq leçons sur le diabète*, 1925 ; — Voir aussi : POLLAK, *Wien, klin. Wochenschr.*, 17 janv. 1924 (diabète avec polynévrite et goitre) ; — CHARLTON, *Endocrinol.*, mars 1924, p. 235 (diabète syphilitique).

L'hypoglycémie n'est pas immédiate et se fait attendre environ deux heures. Lorsqu'on provoque l'hyperglycémie alimentaire, pendant la phase d'action de l'insuline, on voit la chute de la glycémie s'arrêter où se ralentir.

En diminuant l'hyperglycémie des diabétiques, l'insuline diminue par là même la glycosurie et même la supprime temporairement. Elle modère aussi l'hyperglycosurie provoquée par l'ingestion de glucose, mais sans la faire complètement disparaître, ce qui donne à penser qu'elle ne permet pas une combustion très rapide du glucose.

C'est aussi, d'ailleurs, ce qui ressort de l'étude des échanges respiratoires. L'épreuve de l'exhalation carbonique, faite avec 20 grammes de glucose, devrait, s'il y avait combustion totale, fournir un supplément de 15 litres d'acide carbonique exhalé. Si l'accroissement de cette exhalation atteignait 1 litre en dix minutes, il ne faudrait pas moins de deux heures et demie pour cette combustion : or, ce taux, comme je l'ai constaté avec R. Gayet, n'est généralement pas atteint.

A quoi tient le faible degré de l'augmentation de la combustion du glucose, qui paraît contraire à l'idée que l'insuline améliore l'utilisation de ce sucre? C'est probablement, comme je l'avais signalé avec G. Desbouis pour l'effet des doses différentes de glucose, parce que l'organisme n'a qu'une faculté limitée de brûler du glucose dans un temps donné, quelle que soit même la quantité d'insuline dont il dispose, et parce que, suivant une comparaison qui vient naturellement à l'esprit, il ne suffit pas d'ajouter du combustible pour augmenter la combustion.

Ambard et Arnovlyevitch (1) ont montré que l'exhalation d'acide carbonique augmente beaucoup, après l'injection d'insuline, si l'on maintient la glycémie à peu près constante en introduisant du glucose, et qu'il y a un rapport inverse, une sorte de balancement, entre l'insulinémie et la glycémie.

Dans l'insuffisance glycolytique, il faut du temps, plus qu'à l'état normal, pour la combustion du glucose. L'insuline accroît cette com-

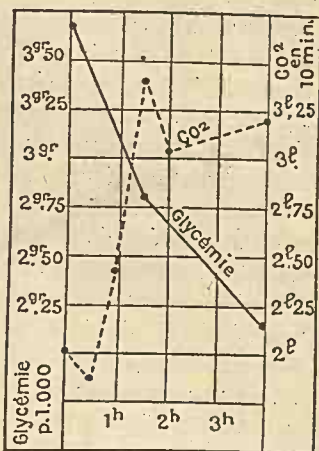


FIG. 107. — Action de l'insuline (15 unités physiologiques) sur la glycémie et l'exhalation carbonique dans un cas de diabète.

1. L. AMBARD, F. SCHMID et M. ARNOVLYÉVITCH, « Applications des lois d'action des diastases à la combustion du glucose chez le sujet sain et chez le diabétique », *Presse médic.*, 3 sept. 1924, p. 721.

bustion mais ne l'accélère pas dans de très grandes proportions. En tout cas, ce n'est manifestement pas cet accroissement de la combustion qui explique l'hypoglycémie. Il est possible que l'insuline abaisse la glycémie parce qu'elle active la transformation du glucose en combinaisons ou en produits dégradés, mais la combustion génératrice d'acide carbonique ne peut se faire que graduellement et avec une certaine lenteur.

Pas plus qu'elle ne mesure le degré de l'insuffisance glycolytique, l'épreuve de l'exhalation carbonique ne mesure donc l'activité de l'insuline (1).

L'effet thérapeutique de l'insuline se déduit aisément de son action physiologique. Comme elle sert chez le sujet sain à l'utilisation du glucose, l'insuline combat chez le malade l'insuffisance glycolytique et tend, par suite, à effacer les conséquences morbides de ce trouble nutritif. Elle augmente donc la tolérance du malade pour le glucose, que celui-ci soit introduit en nature ou sous forme d'aliments générateurs de glucose. Elle diminue l'*hyperglycémie* et par conséquent les troubles qui en résultent directement, c'est-à-dire la polydipsie, la polyurie et la glycosurie, la fragilité aux infections, le prurit. Assurant une meilleure utilisation du glucose, elle diminue le besoin d'aliments et la polyphagie. Elle rétablit, lorsqu'il était rompu, l'équilibre azoté, suivant les constatations faites par Olmsted et Root, et même, d'après Wilder et Boothby, peut procurer un gain d'azote.

Cependant l'augmentation de *poïds*, qu'on observe chez beaucoup de malades et qui, souvent, est rapide et importante, puisqu'elle atteint, d'après Joslin, Gray et Root, de 7,6 à 25 0/0, n'est pas due à l'accroissement des tissus ni à la formation de réserves glycogéniques qui nécessitent la fixation d'une notable quantité d'eau, mais plutôt à une hydratation de l'organisme, c'est-à-dire à l'augmentation de l'eau extravasée, car elle peut aller jusqu'à l'œdème, comme l'ont signalé L. Blum et Schwab, L'hydrémie peut être constatée, selon les recherches réfractométriques de Widal, Abrami, A. Weill et Laudat (2),

1. Puisque, d'après les recherches d'Ambard, Schmid et Arnovlyévitch, la combustion du sucre dépend non seulement du taux insulinémique mais aussi du taux glycémique, on conçoit que l'épreuve de l'exhalation carbonique ne puisse mesurer le degré de l'insuffisance glycolytique, car ce trouble dépend non seulement du déficit insulinémique, mais aussi du taux glycémique, et ce taux varie selon les malades dans les conditions de l'épreuve.

On conçoit aussi comment fait défaut, dans l'insuffisance glycolytique, la flambee initiale de glucose indiquée par cette épreuve. Chez le sujet normal, la marge d'insulinémie est suffisante pour permettre la combustion immédiate du sucre apporté en excès dans le sang. Mais chez le diabétique, l'insulinémie est toujours au-dessous de ce qu'il faudrait pour brûler immédiatement le moindre excès de sucre introduit dans le sang.

2. Léon Blum et H. Schwab, « Le traitement du diabète sucré par l'insuline », *Presse médic.*, 22 juill. 1923, p. 637 ; — F. Widal, P. Abrami, A. Weill et Laudat, « L'hydrémie au cours du diabète traité par l'insuline. Variations de l'indice réfractométrique du sérum », *Presse médic.*, 5 juill. 1924, p. 565.

mais n'est pas proportionnelle à l'accroissement du poids. C'est par cette action hydratante que l'insuline diminuerait, d'après Klein (1), la polyurie du diabète insipide.

L'action de l'insuline sur l'excrétion d'azote est diversement appréciée. Avec R. Gayet, nous n'avons pas noté de variations importantes chez les malades. Mais, suivant Henri Labbé (2), chez l'animal sain, la consommation azotée est augmentée, surtout si le régime est carné et si l'on remplace les hydrates de carbone par des graisses.

D'après Nash, l'insuline exercerait une action d'épargne.

La diminution de l'hypertension artérielle sous l'influence de l'insuline a été notée par Klemperer et Strisower (3).

La phosphalémie est diminuée suivant Wigglesworth et Savino (4). D'après A. Harrop et E.-M. Benedict, Briggs, Kocchig, Doisy et Weber, la chute du glucose libre et du phosphore inorganique du sang s'accompagne d'augmentation de l'acide lactique. Andova et Wagner (5) pensent qu'il se produit dans les muscles une augmentation du phosphore lactacidogène, combinaison monophosphorée du glucose ou hexose phosphorique d'Embden.

La diminution de la lipémie des diabétiques sous l'action de l'insuline a été constatée par de nombreux auteurs : Banting, Macleod, Joslin, Gray et Root, Davies, Lambie, Lyon, Meakins et Robson, Fonseca (6).

D'après Nitzescu, Popescu-Inotesti et Cadariu (7), l'insuline active la cholestérololyse pulmonaire, qui est affaiblie dans le diabète expérimental. Nous n'avons pas noté, avec R. Gayet, de variations constantes de la cholestérinémie.

Le pouvoir lipasique du sérum, souvent accru dans le diabète, ne nous a pas paru non plus modifié par l'insuline.

Un des effets thérapeutiques les plus intéressants de l'insuline est son action sur l'acétonémie : elle diminue ou supprime l'acido-cétose. Souvent même elle agit mieux encore sur l'acido-cétose que sur l'hyperglycémie (1). On peut voir, comme l'ont indiqué Widal, Abrami,

1. KLEIN, *Zeitschr. f. klin. Med.*, juin 1924.

2. H. LABBÉ, « Action des extraits insuliniques sur la nutrition azotée », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 17 juin 1924, p. 775.

3. P. KLEMPERER et R. STRISOWER, *Wien. klin. Wochenschr.*, 20 sept. 1923.

4. V.-B. WIGGLESWORTH, C.-E. WOODROW, W. SMITH et L.-B. WINTER, « On the effect of insulin in blood phosphate », *Journ. of physiol.*, 1923, vol. 67, p. 447 ; — E. SAVINO, « Action de l'insuline sur le phosphore du sang », *Soc. argent. de biol.*, 3 avril 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 91, p. 29.

5. A. ANDOVA et R. WAGNER, « Sur le mode d'action de l'insuline », *Soc. polon. de biol.*, 14 janv. 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 90, p. 308.

6. H.-W. DAVIES, CH.-G. LAMBIE, D.-M. LYON, J. MEAKINS et W. ROBSON, « The influence of insulin upon acidosis and lipæmia in diabetes », *Brit. med. Journ.*, 19 mai 1923 ; — F. FONSECA, *Deutsche med. Wochenschr.*, 21 mars 1924.

7. I. NITZESCU, C. POPESCU-INOTESTI et I. CADARIU, « Cholestérinémie et cholestérololyse dans le diabète expérimental », *Soc. roum. de biol.*, 8 mars 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 90, p. 1067.

A. Weill et Laudat, l'acidose céder et l'hyperglycémie persister. Marcel Labbé a confirmé ce fait. Avec R. Gayet, nous avons vu, chez une jeune femme atteinte de grand diabète, la forte dose de 90 unités physiologiques d'insuline, supprimer la réaction de Gerhardt des urines, au bout de 1 h. 15 jusqu'à la neuvième heure, tandis que la glycémie ne descendait que de 4^{er},15 à 4^{er},02 au bout de trois heures ; avec la faible dose de 8 unités, la réaction de Gerhardt disparaissait entre la première et la sixième heure, et la glycémie restait fixe.

Cette action dissociée de l'insuline sur l'acido-cétose et sur l'hyperglycémie pourrait fournir un argument en faveur de l'indépendance pathogénique de l'acido-cétose, qui ne relève pas de l'hyperglycémie. Il faut, en effet, plus de temps à l'insuline pour produire soit la dislocation du glucose et sa combustion, soit son entrée en combinaison glyco-génique ou glyco-conjuguée, que pour entraver la formation des corps cétoniques ou en faciliter la combustion.

Notons toutefois que Olmsted et Kahn (2) ont signalé des cas où l'acétonurie résistait à l'insuline chez des diabétiques.

Mais on a vu aussi disparaître, en dehors du diabète, l'acido-cétose sous l'influence de l'insuline. Thalhimer (3) a fait cesser l'acétonurie et les vomissements chez des opérés au moyen d'insuline et d'injections de glucose. De même l'acidose par inanition, dans des cas d'affections digestives empêchant l'alimentation, soit avant l'opération, soit après celle-ci, est empêchée par l'emploi combiné de l'insuline et des injections de glucose (4), et la même thérapeutique a réussi contre les vomissements graves de la grossesse (5).

Il se peut que, dans ces cas, il y ait tout au moins une insuffisance glycolytique plus ou moins légère ; mais il n'en est pas moins vrai que de pareils faits tendent à séparer, quant à la pathogénie, l'hyperglycémie de l'acido-cétose.

En même temps que la disparition des corps cétoniques de l'urine,

1. F. WIDAL, P. ABRAMI, A. WEILL et LAUDAT, « Action dissociée de l'insuline sur la glycosurie et l'acétonurie », *Presse médic.*, 22 mars 1924, p. 253 ; — Marcel LABBÉ, « Action comparée de l'insuline sur la glycosurie et sur l'acidose », *Ibid.*, 19 avril, p. 340 ; — Ch. ACHARD, « Remarques sur le diabète, l'insuffisance glycolytique et l'insuline », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 15 juill. 1924, p. 885.

2. W.-H. OLMSTED et S.-H. KAHN, « Observations on use of insulin in diabetes mellitus », *Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 30 juin 1923, p. 1903. — H.-M. FEINBLATT (« Report on a fatal case of juvenile diabetic coma with insignificant ketonuria and with a large amount of acetone in the spinal fluid », *Arch. of int. Med.*, oct. 1924, vol. 34, p. 508) a rapporté un cas assez anormal de coma diabétique sans acétonurie où l'insuline, à la dose de 110 unités en douze heures, n'a pas modifié la glycémie.

3. W. THALHIMER, « Insulin treatment of post operative (non diabetic) acidosis », *Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 4 août 1923, p. 383.

4. D. FISHER et M.-W. SNELL, « The insulin treatment of preoperative and postoperative non diabetic acidosis », *Ibid.*, 1^{er} mars 1924.

5. W. THALHIMER, « Insulin treatment of the toxemic vomiting of pregnancy », *Ibid.*, 1^{er} mars 1924.

on a pu constater l'augmentation de la réserve alcaline du sang, du pH du plasma et de la tension de l'acide carbonique alvéolaire.

Le point faible de l'effet thérapeutique de l'insuline, c'est la brièveté de son action. L'hypoglycémie cesse au bout d'environ trois heures après injection de 30 unités. Il est donc nécessaire, pour obtenir un résultat qui en vaille la peine, de faire plusieurs injections par jour, dans les cas sérieux. De plus, si l'on cesse brusquement les injections d'insuline, on peut voir survenir des aggravations. Dans d'autres cas, Joslin, Gray et Root ont vu, après la cessation de la cure, l'effet s'atténuer graduellement pendant cinq à six jours.

Il y aurait, par suite, un grand intérêt à pouvoir prolonger l'effet de l'insuline, non pas seulement en répétant les doses plusieurs fois par jour, mais peut-être en ralentissent son absorption. Le plus souvent, d'ailleurs, quand l'insuline abaisse l'hyperglycémie, elle agit avec excès et son action brutale et trop rapide, explosive en quelque sorte, ne se soutient pas. Il semble donc que nous ne sachions pas encore obtenir de cette substance le meilleur rendement.

5. — INDICATIONS. — L'insuline étant le remède de l'insuffisance glycolytique, il semble qu'elle doive trouver son indication thérapeutique toutes les fois que ce trouble nutritif survient. Pourtant les auteurs canadiens estiment qu'elle convient seulement à 25 0/0 des cas de diabète.

En effet, d'abord, les *petites insuffisances glycolytiques*, très fréquentes dans les maladies aiguës, n'entraînent vraiment aucun inconvénient appréciable et ne réclament non plus aucun remède particulier.

Quant aux cas de *petit diabète*, où l'insuffisance glycolytique se manifeste déjà par un syndrome hyperglycémique, la question est théoriquement discutable. En pratique, sans doute, dans l'état actuel, l'insuline est trop difficile à préparer et trop dispendieuse pour qu'on la gaspille et qu'on l'emploie dans des cas qui peuvent être améliorés par d'autres moyens. Mais si l'insuline pouvait s'obtenir à peu de frais et s'introduire par voie buccale, il est probable qu'on n'en refuserait le bénéfice à aucun malade atteint d'une insuffisance glycolytique durable et s'accusant par le syndrome hyperglycémique.

C'est donc presque seulement, aujourd'hui, aux *diabètes compliqués*, aux *diabètes consomptifs*, qu'est réservé le traitement par l'insuline. On l'a utilisé, souvent avec succès, dans les gangrènes, les infections intercurrentes telles que pneumonie, grippe, furoncles et anthrax, phlegmons (1). Macleod la conseille chez les diabétiques qui doivent subir une opération chirurgicale.

1. S. STROUSE et O.-T. SCHULTZ, « Insulin in diabetes complicated by infection; necropsy reports of three fatal cases », *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 2 juin 1923, p. 1592; — L. BLUM et H. SCHWAB, « Le traitement du diabète sucré par l'insuline », *Presse médic.*, 21 juill. 1923.

Suivant la tendance très répandue dans l'Amérique du Nord à exprimer en valeur monétaire toutes les questions, surtout d'ordre pratique, Fitz et Murphy (1) estiment que le traitement par l'insuline est un placement financier qui rapporte de gros dividendes dans le diabète des enfants et des adultes au-dessus de quarante ans, dans les cas compliqués d'infections ou d'acidose grave, mais que, pour tous les autres cas, soit les deux tiers des diabétiques, ce n'est qu'un traitement de luxe qui ne mérite pas d'être envisagé comme un placement rémunérateur.

On a discuté l'emploi de l'insuline dans le diabète compliqué de tuberculose. Contrairement à l'opinion de L. Blum, il ne semble pas qu'il soit contre-indiqué (2).

Dans la complication d'acidose, l'insuline, comme nous l'avons vu, est particulièrement active. Toutefois il y a bien des cas d'acidose chez les diabétiques où elle n'est pas nécessaire, car le régime et les alcalins suffisent souvent à faire disparaître l'acétonurie.

En revanche, dans les accidents graves d'acido-cétose, dans le coma confirmé ou en cas de menace de coma, l'insuline est formellement indiquée (3). Si elle ne guérit pas toujours le coma confirmé, elle peut néanmoins donner un certain nombre de succès. Banting, sur 10 cas traités, a eu 4 morts par gangrène, pneumonie, défaillance cardiaque. Chabanier a rapporté 3 cas graves qui ont guéri, sauf 1 où la mort est survenue après la disparition des accidents acétonémiques. L. Blum a publié 6 cas dont 2 se sont terminés par la mort due à la tuberculose ou à l'insuffisance de traitement et dont 4 ne présentaient que de la somnolence. Marcel Labbé a obtenu 1 succès sur 2 malades traités. Allen et Sherrill comptent 5 morts sur 9 cas; ils insistent sur la nécessité du traitement précoce. Dans un cas personnel très grave, 2 injections de 40 unités physiologiques à trois heures et demie de distance, n'empêchèrent pas la mort et ne produisirent, en quatre heures, qu'un léger abaissement de la glycémie (de 7^{sr},50 à 7 0/00). Dans un autre cas de coma progressif et devenu complet, l'insuline fit disparaître très promptement les accidents.

C'est dans le diabète consomptif que l'insuline est surtout indiquée.

1. R. FITZ et W. P. MURPHY, *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 9 févr. 1924.

2. M. LABBÉ, BITH et BOULIN, « L'emploi de l'insuline chez les diabétiques tuberculeux », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 28 déc. 1923.

3. F.-G. BANTING, W.-R. CAMPBELL et A.-A. FLETCHER, « Further clinical experience with insulin in treatment of diabetes mellitus », *Brit. med. Journ.*, 6 janv. 1923; — II. CHABANIER, C. LOBO-ONELL et M^{lle} LEBERT, « Du traitement du diabète et des états acidotiques par l'extrait alcoolique de pancréas (insuline) », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 22 juin 1923, p. 949; — M. LABBÉ, P. NEVEU et LAMBRU, « Traitement du diabète par l'insuline », *XVII^e Congr. franç. de méd.*, Bordeaux, 27-29 sept. 1923; — LION, H. CHABANIER et MINVIELLE, « Un cas de coma diabétique traité et guéri par l'insuline », *Bull. et Mém. des hôp. de Paris*, 25 janv. 1924, p. 110.

Cette forme est habituelle dans l'enfance et la jeunesse, et des résultats favorables ont été publiés.

6. — PRATIQUE DU TRAITEMENT. — Pour la pratique, il convient, pendant le traitement par l'insuline, de prendre une série de précautions. On fera des examens du sang et de l'urine pour y chercher les variations du sucre. Au moment des injections, le malade gardera le lit et, pendant les heures suivantes, il sera surveillé, afin qu'on puisse, en cas d'accidents, y remédier en administrant du glycose et, au besoin, de l'adrénaline.

Il est avantageux de faire ces injections un quart d'heure ou une demi-heure avant les repas, qui doivent comprendre dans leur menu un peu d'hydrates de carbone ; de cette manière on risquera moins les accidents d'hypoglycémie et l'on facilitera l'utilisation du glycose provenant de ces aliments.

Il convient de commencer par de faibles doses et de les élever ensuite. Les injections sont répétées 2 ou 3 fois par jour ; puis, au bout d'un certain temps, on peut les espacer, sans les supprimer brusquement. On a remarqué, en effet, qu'après la cessation de doses répétées et massives, il y aurait une disposition particulière à l'acidose. L'expérimentation confirme cette donnée clinique.

Dans les cas de coma diabétique, il faut agir vite et avec de fortes doses. Joslin conseille de donner 10 unités par heure ; Allen, 25 unités en injection intra-veineuse pour atteindre au moins 100 unités le premier jour ; dans un cas même, il injecta 485 unités en tout.

Outre l'amélioration constatée dans l'état général des diabétiques sous l'influence de l'insuline, on a noté encore une action particulière sur certaines lésions : les cirrhoses du diabète, la rétinite diabétique pure (1).

Le traitement par l'insuline, indépendamment des accidents immédiats dus à l'hypoglycémie, expose à quelques inconvénients qui paraissent imputables plutôt à des impuretés qu'à l'insuline elle-même. P. Lereboullet, et Lelong et Frossard ont signalé des érythrodermies, Mauriac des accidents comparables à ceux de l'anaphylaxie. Nobécourt des abcès (2). Ces phénomènes, qui peuvent entraîner des complications

1. E. CHABROL et P. HÉBERT, « L'insuline dans les cirrhoses du diabète », *Paris médic.*, 16 mai 1925, p. 453 ; — A. CHAUFFARD, A. GRICAUT et M. NIDA, « Sur un cas de rétinite diabétique pure très améliorée par l'insuline », *C. R. de la Soc. de biol.*, 16 mai 1925, t. 92, p. 1356,

2. ELLIOTT, JOSLIN, H. GRAY et HOWARD F. ROOT, *Journ. of the metabolic res.* nov.-déc. 1922, p. 667 ; — GEYELIN, « Clinical studies on insulin », *Ibid.*, p. 767 ; — WILDER, BOOTHBY, BARBORKA, KITCHEN et ADAMS, « Clinical observations on insulin », *Ibid.*, p. 705 ; — ALLEN et SHERRILL, « Incidental difficulties of insulin administration », *Ibid.*, p. 937 ; — P. LEREBoullet, M. LELONG et R. FROSSARD, « Un cas de diabète infantile traité par l'insuline, avec accidents cutanés graves : l'érythrodermie œdémateuse insulinienne », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 25 juill. 1924, p. 1184 ; — M. RAYNAUD et A. LACROIX, « Un cas

graves et qui ont, en outre, pour conséquence l'arrêt du traitement, se produisent, comme l'a vu Mauriac, avec certaines préparations et non avec d'autres. J'en ai observé un cas chez une malade qui eut de l'urticaire, des érythèmes et des abcès et succomba à une pyohémie consécutive. On avait interrompu pendant deux jours les injections d'insuline, mais devant la menace du coma, il fallut les reprendre, ce qui fut fait avec un autre échantillon : or les accidents d'intolérance ne se reproduisirent plus, mais la pyohémie continua d'évoluer.

On ne saurait donc attacher trop de prix à la bonne préparation de l'insuline.

Quant aux lésions que l'insuline pourrait déterminer dans le foie : disparition des mitochondries selon Cramer, dégénérescence graisseuse selon Allen, Bowie, Macleod et Robinson, elles n'ont pas été retrouvées par Meyenburg (1).

Le traitement par l'insuline, s'il permet l'utilisation d'une plus grande quantité de glycose alimentaire, n'exclut pas pour cela le régime. Mais il permet de le mieux équilibrer en donnant aux hydrates de carbone une part plus voisine de la ration normale. La nutrition s'en trouve ainsi améliorée. Seulement il est nécessaire de contrôler toujours par des examens répétés du sang et de l'urine l'état de la tolérance en partie récupérée.

Pour cette même raison, l'on peut diminuer le plus souvent la quantité totale des aliments. L'insuline a, d'ailleurs, moins d'action avec un régime très riche en calories.

Enfin, lorsqu'on cesse l'insuline, il convient de diminuer les chances d'acétonémie, comme l'a conseillé Joslin, en tenant le malade au repos, au lit, et en réduisant les protéines et les graisses alimentaires.

Le traitement insulinique nécessite donc une grande surveillance et ne peut être confié seulement à des infirmières ou à l'entourage des malades. Il exige aussi de la part des malades une grande docilité. Aussi n'est-il pas très facilement réalisable en dehors des hôpitaux et maisons de santé. Néanmoins certains malades ont pu avec profit suivre un traitement ambulatoire en se rendant, par exemple, dans un hôpital une ou deux fois par jour pour recevoir l'injection.

d'anaphylaxie à l'insuline. Essai de pathogénie des œdèmes insuliniens », *Ibid.*, 29 mai 1925, p. 831 ; — P. MAURIAE, « Un cas de sensibilisation aux insulines impures avec accidents d'anaphylaxie locale chez une petite fille », *Soc. de méd. et de chir. de Bordeaux*, 19 déc. 1924 ; — PÉHU, CHARLEUX et DESPIGNES, « Un cas d'anaphylaxie à l'insuline », *Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 9 juin 1925 ; — Ch. ACHARD et Sigismond BLOCH, « Diabète avec coma guéri par l'insuline. Accidents d'anaphylaxie et pyohémie consécutive », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 24 juill. 1925, p. 1210 ; — Fr. ANTONINI, *Les réactions cutanées de l'insuline*, Thèse de Paris, juill. 1925.

1. H. VON MEYENBURG, *Schweizer. med. Wochenschr.*, 4 déc. 1924, Bd 54.

X. CHALOVITCH (« Bérubéri expérimental et insuline », *Soc. de biol. de Belgrade*, 25 juin 1925, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 93, p. 652) a vu l'insuline aggraver les accidents nerveux du bérubéri chez le pigeon.

Blum, Schwob et van Caulaert ont cité une quarantaine de cas de ce genre.

En dehors du diabète, on a parfois noté un effet favorable de l'insuline : dans les ulcères de jambes (1), les plaies (2).

Ces faits paraissent explicables par une amélioration de l'équilibre nutritif. Rappelons enfin que l'acido-cétose, en dehors du diabète, est également combattue par l'insuline (p. 688).

B. — Emploi thérapeutique des hydrates de carbone.

Les hydrocarbonés et plus particulièrement les sucres du groupe des hexoses ont été employés en thérapeutique comme la base d'un régime ou comme de véritables médicaments.

Les régimes riches en substances hydrocarbonées sont indiqués lorsqu'il importe de diminuer la quantité des autres substances alimentaires et particulièrement des protéiques.

Ce sont, d'ailleurs, des aliments d'un excellent rendement énergétique, puisque l'organisme les utilise pour ses combustions dans la proportion de 95 0/0, tandis qu'il n'utilise que 86 0/0 des lipides et 70 0/0 des protides.

Dans les états *hyperazotémiques*, nous avons conseillé, avec G. Pautrier, le régime glyco-amylacé, c'est-à-dire riche en sucres et féculents, pour compenser la privation d'aliments azotés, et nous en avons montré les bons effets. Tous les sucres peuvent être donnés; quant aux aliments amylacés, on choisira tout spécialement ceux qui sont relativement pauvres en protéines, tels que le riz et la pomme de terre, qui se prêtent d'ailleurs à des préparations variées et qui sont moins riches en azote que les légumineuses.

Le régime *hypersucré* convient aussi au traitement de l'ulcère gastrique; il a été conseillé par Loeper (3). Son avantage est de permettre l'introduction de substances alimentaires n'exigeant qu'un minimum de travail digestif, suffisamment sapides et permettant ainsi de supprimer tout apport de chlorure de sodium qui augmenterait la sécrétion d'acide chlorhydrique. Depuis, Sippy, en Amérique, a vanté systématiquement ce régime.

1. PAUTRIER, AMBARD, SCHMID et SALMON, « Ulcère de jambe chez une glycémique traitée par l'insuline », Réun. dermatolog. de Strasbourg, 20 juill. 1924; — FAURE-BEAULIEU et M. DAVID, « L'insuline dans le traitement des ulcères de jambe », Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, 12 juin 1924.

2. L. AMBARD et F. SCHMID, « De certains effets trophiques de l'insuline chez des sujets non diabétiques », Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, 5 juin 1924, p. 904.

3. M. LOEPER, *Leç. de pathol. digestive*, 2^e série, 1912.

Variot (1912) a préconisé contre les vomissements des nourrissons le lait hypersucré.

Dans l'*alatrepsie*, l'effet favorable des fortes rations de sucre peut être encore accru par l'injection concomitante d'insuline (1).

Cependant, l'abus des féculents, chez l'enfant et aussi chez l'adulte, peut engendrer non seulement le dégoût et l'anorexie par l'uniformité du régime, mais aussi des troubles digestifs, décrits sous le nom de *dyspepsie des féculents*, et qui entretiennent ou aggravent l'entérite pour laquelle ce régime était prescrit non sans raison, mais appliqué sans discernement.

Dans l'estomac, le sucre provoque une réaction physique tendant au rétablissement de la concentration moléculaire, une réaction chimique d'ailleurs très faible, qui fait sécréter un peu d'acide chlorhydrique et de ferments par les glandes, enfin une réaction cellulaire très forte qui excite le phénomène de leucopédèse, et met en liberté des ferments leucocytaires.

Dans l'ulcère de l'estomac, cet afflux leucocytaires'ajoutant à la dilution par afflux d'eau joue un rôle protecteur, parce qu'il empêche la destruction des leucocytes par l'acide chlorhydrique, l'irritation de la muqueuse par divers médicaments, et l'action nuisible des protéines alimentaires capables de provoquer des phénomènes de choc, urticaire, etc. Le sucre se comporte par là comme l'atropine.

Un morceau de sucre (8 à 10 grammes) dans un verre à bordeaux de liquide (125 centimètres cubes) donne une concentration moléculaire $\Delta = - 0^{\circ},70$ (2).

Les sucres ont été employés comme de véritables médicaments. Ils agissent, nous l'avons vu, contre l'acido-cétose, et, chez le diabétique atteint de cette complication, l'administration du glucose est suivie d'une augmentation presque immédiate de l'exhalation carbonique comme chez le sujet normal.

Nous avons signalé l'emploi qu'on en a fait contre l'acido-cétose en général, en dehors du diabète, dans les vomissements incoercibles, dans l'acidose pré-opératoire et post-opératoire, où l'injection d'insuline a été mise en œuvre concurremment. Déjà Chauvin et Economos avaient préconisé en 1912 l'usage du sucre contre les troubles consécutifs à l'anesthésie chirurgicale.

Chez les malades qu'il importe de rehydrater, alors que le chlorure de sodium est contre-indiqué, on peut se servir de *sérums artificiels glycosés*, qui contiennent du glucose facilement assimilable en solution isotonique ou légèrement hypertonique. Ces solutions peuvent être intro-

1. NOBÉCOURT et MAX-M. LÉVY, « L'insuline dans l'athrepsie », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 17 juill. 1925, p. 1139.

2. M. LOEPER et G. MARCHAL, « L'action du sucre dans l'estomac », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 15 mai 1925, p. 726.

duites par voie sous-cutanée, intra-veineuse ou rectale, sous forme de « goutte à goutte ».

Le glycose étant, comme l'ont montré les beaux travaux de Chauveau, l'aliment du muscle, on a donné des rations de sucre aux sujets qui désirent s'entraîner aux exercices de sport.

Les accoucheurs, utilisant cette propriété qui s'étend au muscle utérin, ont donné le sucre comme agent *ocycloïque* : on peut employer le saccharose, le lactose (1), le glycose, à la dose de 20 à 30 grammes.

Tous les sucres sont *diuréliques*. Cette action a été étudiée par Ch. Richet et R. Moutard-Martin. Nous l'avons constatée chez l'homme avec Émile Weil (2), pour les différents sucres assimilables ou non, et quel que fût le mode d'introduction : par voie digestive, buccale ou rectale, par voie sous-cutanée ou par voie veineuse. Même de petites doses provoquent parfois une diurèse très appréciable (3).

Le *glycogène* a été préconisé comme reconstituant, notamment dans la tuberculose, en injections sous-cutanées de préférence ou par voie rectale (4).

1. G. KEIM, « La lactose comme accélérateur physiologique du travail de l'accouchement », *Presse médic.*, 9 nov. 1898, p. 285.

2. Ch. RICHEL et R. MOUTARD-MARTIN. *C. R. de l'Acad. des sc.*, 14 juill. 1879 ; — Ch. ACHARD et Émile WEIL, « Sur quelques modifications de l'urine consécutives à l'absorption des sucres », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôp. de Paris*, 22 juill. 1898, p. 626.

3. E. HÉDON et J. ARNOUS, « Des relations existant entre les actions diurétiques et les propriétés osmotiques des sucres », *C. R. de la Soc. de biol.*, 11 nov. 1899.

4. RORIG, *Aertztliche Rundschau*, 1901, nos 44, 45 et 50.



FIN DU TOME PREMIER.

